

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-026676

(43)Date of publication of application : 29.01.2003

(51)Int.Cl.

C07D413/12  
A61K 9/10  
A61K 9/14  
A61K 31/422  
A61K 47/20  
A61K 47/28  
A61K 47/32  
A61K 47/36  
A61K 47/38  
A61K 47/40  
A61P 9/00  
A61P 9/10  
A61P 27/02  
A61P 31/18  
A61P 35/00  
A61P 43/00  
C12N 9/99

(21)Application number : 2001-377074

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 11.12.2001

(72)Inventor : NARA EIJI

(30)Priority

Priority number : 2000375608    Priority date : 11.12.2000    Priority country : JP

(54) MEDICAL COMPOSITION HAVING IMPROVED ABSORBABILITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a HER2 inhibitory substance having improved absorbability.

SOLUTION: This HER2 inhibitory substance has a diameter of about  $\leq 3 \mu\text{m}$  mean particle, and the composition including the substance is provided.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-26676

(P2003-26676A)

(43) 公開日 平成15年1月29日 (2003.1.29)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 413/12		C 0 7 D 413/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 9/10		A 6 1 K 9/10	4 C 0 7 6
9/14		9/14	4 C 0 8 6
31/422		31/422	
47/20		47/20	
審査請求 未請求 請求項の数26 O L (全 55 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-377074(P2001-377074)  
(22) 出願日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)  
(31) 優先権主張番号 特願2000-375608(P2000-375608)  
(32) 優先日 平成12年12月11日 (2000. 12. 11)  
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934  
武田薬品工業株式会社  
大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
(72) 発明者 奈良 英治  
兵庫県川西市けやき坂3丁目27-2  
(74) 代理人 100062144  
弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸収性が改善された医薬組成物

(57) 【要約】

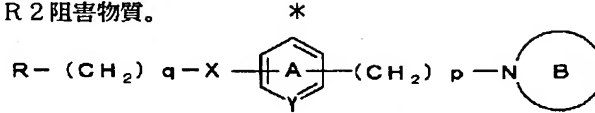
【課題】 H E R 2 阻害物質の吸収性の改善。

【解決手段】 平均粒径が約3  $\mu$  m以下であるH E R 2 阻害物質またはそれを含む組成物。

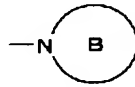
【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均粒径が約3 μm以下であるHER2阻害物質。

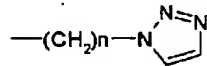
【請求項2】 水または水溶液中に分散した時の平均粒径が約3 μm以下であるHER2阻害物質。



〔式中、Rは置換されていてもよい芳香族複素環基を、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、-C(=O)-または-CH(OH)-を、YはCHまたはNを、pは0~10の整数を、qは1~5の整数を、式【化2】



で表される基が置換されていてもよい芳香族アゾール基を、環Aはさらに置換されていてもよい。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである請求項1または2記載の物質。



〔式中、nは3または4、R<sup>4</sup>は1~2個の水素原子で置換されたC<sub>1</sub>~4アルキル基を示す〕で表される基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである請求項1または2記載の物質。

【請求項6】 HER2阻害物質が、(i) 1-(4-{4-[ (2-{ (E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール、(ii) 1-(3-{3-[ (2-{ (E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール、(iii) 3-(1-{4-[4-( (2-{ (E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル]-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}ブチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1, 2-プロパンジオールもしくはその塩またはそのプロドラッグである請求項1または2記載の物質。

【請求項7】 請求項1または2記載の物質を含有する組成物。

【請求項8】 安定化剤を含む請求項7記載の組成物。

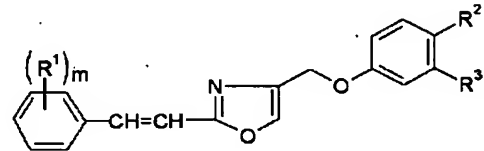
【請求項9】 安定化剤が①界面活性剤、②親水性重合体および③易水溶性シクロデキストリン誘導体から選ばれる少なくとも1つである請求項7記載の組成物。

【請求項10】 安定化剤がデオキシコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれる少なくとも1つである請求項7記

\*【請求項3】 結晶微粒子である請求項1または2記載の物質。

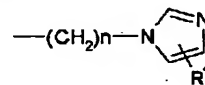
【請求項4】 HER2阻害物質が、式【化1】

※【請求項5】 HER2阻害物質が、式【化3】



〔式中、mは1または2、R<sup>1</sup>はハロゲンまたはハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>~2アルキル、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方は水素原子、他方は式

※20 【化4】



または

載の組成物。

【請求項11】 安定化剤として界面活性剤および親水性重合体の双方を含む請求項8記載の組成物。

【請求項12】 界面活性剤がアニオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤である請求項11記載の組成物。

【請求項13】 界面活性剤がアルキル硫酸塩またはシヨ糖脂肪酸エステルである請求項11記載の組成物。

【請求項14】 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムまたはシヨ糖ステアリン酸エステルである請求項11記載の組成物。

【請求項15】 親水性重合体がヒドロキシプロピルセルロースである請求項11記載の組成物。

【請求項16】 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムまたはシヨ糖脂肪酸エステル、親水性重合体がヒドロキシプロピルセルロースである請求項11記載の組成物。

【請求項17】 経口投与用である請求項7記載の組成物。

【請求項18】 抗癌剤である請求項7記載の組成物。

【請求項19】 乳癌または前立腺癌の予防・治療剤である請求項7記載の組成物。

【請求項20】 HER2阻害物質を水または水溶液中で粉砕することを特徴とする請求項1または2記載の物質の製造法。

【請求項21】 HER2阻害物質を水または水溶液中で粉砕することを特徴とする請求項7記載の組成物の製造法。

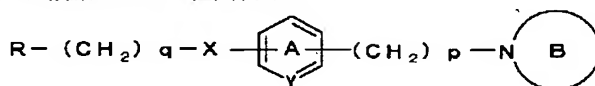
【請求項22】 HER2阻害物質を、安定化剤を含有する水溶液中で粉砕することを特徴とする請求項8記載の組成物の製造法。

【請求項23】 圧密剪断ミルを用いて粉砕することを特徴とする請求項20、21または22記載の製造法。

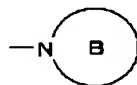
【請求項24】 HER2阻害物質を、安定化剤を含有する水溶液中で粉砕し、溶媒を除去して得られる組成物。

【請求項25】 哺乳動物に対して、平均粒径が約3 μm以下であるHER2阻害物質を経口投与することを特徴とする癌を予防または治療する方法。

【請求項26】 癌の予防または治療のための経口投与\*



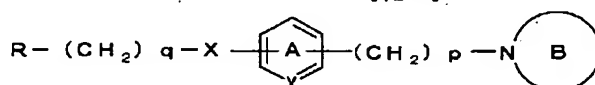
【式中、Rは置換されていてもよい芳香族複素環基を、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、-C(=O)-または-CH(OH)-を、YはCHまたはNを、pは0~10の整数を、qは1~5の整数を、式【化6】



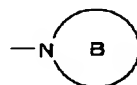
で表される基が置換されていてもよい芳香族アゾール基を、環Aはさらに置換されていてもよい。】で表される化合物またはその塩が記載されている。

【0003】

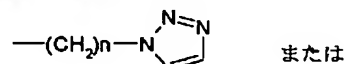
【発明が解決しようとする課題】本発明は、HER2阻害物質の吸収性が改善されたHER2阻害物質、それを含む組成物およびそれらの製造法を提供することを課題とする。



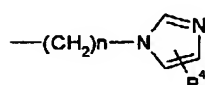
【式中、Rは置換されていてもよい芳香族複素環基を、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、-C(=O)-または-CH(OH)-を、YはCHまたはNを、pは0~10の整数を、qは1~5の整数を、式【化8】



で表される基が置換されていてもよい芳香族アゾール基を、環Aはさらに置換されていてもよい。】で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである第(1)項または第(2)項記載の物質、(5) HER2★



または



【式中、nは3または4、R<sup>4</sup>は1~2個のヒドロキシ基で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基を示す】で表される

\* 剤を製造するための、平均粒径が約3 μm以下であるHER2阻害物質の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、吸収性が改善された、平均粒径が約3 μm以下のHER2阻害物質、それを含む組成物およびそれらの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】特開平11-60571号公報には、HER2阻害作用を有する式

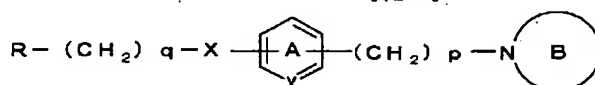
【化5】

※【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、水難溶性ないし難溶性のHER2阻害物質を水溶液中で粉砕し、ジェットミル粉砕等の通常技術では達成できない約3 μm以下の微粒子とすることにより、予想外にも該HER2阻害物質の吸収性を著しく改善できることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を行った結果、本発明を完成するに至った。

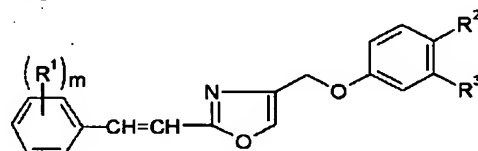
【0005】すなわち、本発明は、(1)平均粒径が約3 μm以下であるHER2阻害物質、(2)水または水溶液中に分散した時の平均粒径が約3 μm以下であるHER2阻害物質、(3)結晶微粒子である第(1)項または第(2)項記載の物質、(4)HER2阻害物質が、式

【化7】



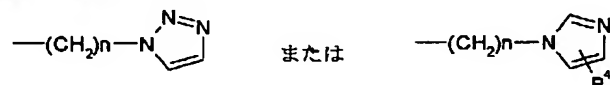
★阻害物質が、式

【化9】

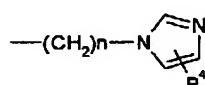


【式中、mは1または2、R<sup>1</sup>はハロゲンまたはハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>2</sub>アルキル、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方は水素原子、他方は式

【化10】



または



【式中、nは3または4、R<sup>4</sup>は1~2個のヒドロキシ基で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基を示す】で表される

基を示す。)で表される化合物もしくはその塩またはそのブロッドラッグである第(1)項または第(2)項記載の物質、(6)HER2阻害物質が、(i)1-(4-(4-[(2-((E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル)-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル)ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール、(ii)1-(3-{3-[(2-((E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル)-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール、(iii)3-(1-{4-[4-((2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル)ブチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオールもしくはその塩またはそのブロッドラッグである第(1)項または第(2)項記載の物質、(7)第(1)項または第(2)項記載の物質を含有する組成物、(8)安定化剤を含む第(7)項記載の組成物、(9)安定化剤が①界面活性剤、②親水性重合体および③易水溶性シクロデキストリン誘導体から選ば

れる少なくとも1つである第(7)項記載の組成物、(10)安定化剤がデオキシコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロースおよびポリビニルピロリドンから選ばれる少なくとも1つである第(7)項記載の組成物、(11)安定化剤として界面活性剤および親水性重合体の双方を含む第(8)項記載の組成物、(12)界面活性剤がアニオン性界面活性剤または非イオン性界面活性剤である第(11)項記載の組成物、(13)界面活性剤がアルキル硫酸塩またはショ糖脂肪酸エステルである第(11)項記載の組成物、(14)界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムまたはショ糖ステアリン酸エステルである第(11)項記載の組成物、(15)親水性重合体がヒドロキシプロピルセルロースである第(11)項記載の組成物、(16)界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムまたはショ糖脂肪酸エステル、親水性重合体がヒドロキシプロピルセルロースである第(11)項記載の組成物、(17)経口投与用である第(7)項記載の組成物、(18)抗癌剤である第(7)項記載の組成物、(19)乳癌または前立腺癌の予防・治療剤である第(7)項記載の組成物、(20)HER2阻害物質を水または水溶液中で粉砕することを特徴とする第

(1)項または第(2)項記載の物質の製造法、(21)HER2阻害物質を水または水溶液中で粉砕することを特徴とする第(7)項記載の組成物の製造法、(22)HER2阻害物質を、安定化剤を含有する水溶液中で粉砕することを特徴とする第(8)項記載の組成物の製造法、(23)圧密剪断ミルを用いて粉砕することを特徴とする第(20)項、第(21)項または第(22)項記載の製造法、(24)HER2阻害物質を、安定化剤を含有する水溶液中で粉砕し、溶媒を除去して得られる

10

20

30

40

50

組成物、(25)哺乳動物に対して、平均粒径が約3 $\mu$ m以下であるHER2阻害物質を経口投与することを特徴とする癌を予防または治療する方法、および(26)癌の予防または治療のための経口投与剤を製造するための、平均粒径が約3 $\mu$ m以下であるHER2阻害物質の使用を提供する。

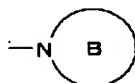
【0006】さらに、本発明は、(27)式【化11】



で表される環式基が(i)アルキル基、(ii)アルキル基(iii)ヒドロキシアルキル基、(iv)カルボキシ基、(v)アルコキシカルボニル基および(vi)カルバモイル基から選ばれる1個もしくは2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基またはベンズイミダゾリル基である第(4)項記載の物質、(28)pが3~5の整数である第(4)項記載の物質、(29)qが1である第(4)項記載の物質、(30)Xが酸素原子である第(4)項記載の物質、(31)Rが置換されていてもよいオキサゾリル基または置換されていてもよいチアゾリル基である第(4)項記載の物質、(32)Rが(i)ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールアルコキシ基、アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子およびテトラゾリル基から選ばれる1個または2個の置換基で置換されていてもよいアリール基、(ii)アルキル基、(iii)ヒドロキシアルキル基、(iv)アルコキシカルボニルアルキル基、(v)1個または2個のアリール基で置換されたアルキル基、(vi)1個または2個のアリール基で置換されたアルケニル基、(vii)シクロアルキル基、(viii)部分飽和ナフチル基、(ix)ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールアルコキシ基、アルキル基、シアノ基、アリール基およびハロゲン原子から選ばれる1個または2個の置換基で置換されていてもよいチエニル基もしくはフリル基、(x)ベンゾフラニル基および(xi)ベンゾチエニル基から選ばれる1個もしくは2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはチアゾリル基である第(4)項記載の物質、(33)Rが(i)ヒドロキシル基、アルコキシ基、アリールアルコキシ基、アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子およびテトラゾリル基から選ばれる1個または2個の置換基で置換されていてもよいアリール基、(ii)アルキル基、(iii)ヒドロキシアルキル基、(iv)アルコキシカルボニルアルキル基、(v)1個または2個のアリール基で置換されたアルキル基、(vi)1個または2個のアリール基で置換されたアルケニル基、(vii)シクロアルキル基、(viii)部分飽和ナフチル基、(ix)ヒドロ

キシ基、アルコキシ基、アリールアルコキシ基、アルキル基、シアノ基、アリル基およびハロゲン原子から選ばれる1個または2個の置換基で置換されていてもよいチエニル基もしくはフリル基、(x)ベンゾフラニル基および(xi)ベンゾチエニル基から選ばれる1個もしくは2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはチアゾリル基であり、Xが酸素原子であり、pが0~6の整数であり、qが1であり、式

【化12】



で表される環式基が(i)アルキル基、(ii)アリール基、(iii)ヒドロキシアルキル基、(iv)カルボキシ基、(v)アルコキシカルボニル基および(vi)カルバモイル基から選ばれる1個もしくは2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基またはベンズイミダゾリル基である第(4)項記載の物質、

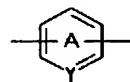
【0007】(34) Rがアリールアルケニルもしくはアリールアルコシ-アリール基で置換されたオキサゾリル基であり、Xが酸素原子であり、pが3または4であり、qが1であり、式

【化13】



で表される環式基がイミダゾリル基またはトリアゾリル基であり、式

【化14】



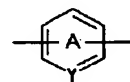
で表される基が1, 3-フェニレン基または1, 4-フェニレン基である第(4)項記載の物質、(35) Rがチエニル基で置換されたオキサゾリル基もしくはチアゾリル基であり、Xが酸素原子であり、pが3または4であり、qが1であり、式

【化15】



で表される環式基がイミダゾリル基またはトリアゾリル基であり、式

【化16】



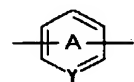
で表される基が1, 3-フェニレン基または1, 4-フェニレン基である第(4)項記載の物質、(36) Rがチエニル基で置換されたベンゾオキサゾリル基であり、Xが酸素原子であり、pが3または4であり、qが1であり、式

【化17】



10 で表される環式基がイミダゾリル基またはトリアゾリル基であり、式

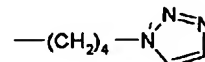
【化18】



で表される基が1, 3-フェニレン基または1, 4-フェニレン基である第(4)項記載の物質、

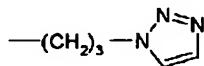
【0008】(37) HER2阻害物質が、(i) 1-[4-[4-[2-[ (E)-2-フェニルエチニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル]-1, 2, 4-トリアゾール、(ii) 4-[4-[4-(1-イミダゾリル)ブチル]フェノキシメチル]-2-[ (E)-2-フェニルエチニル]オキサゾール、(iii) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-[ (E)-2-フェニルエチニル]オキサゾール、(iv) 4-[3-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-[ (E)-2-フェニルエチニル]オキサゾール、(v) 2-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-[4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]オキサゾール、(vi) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(2-チエニル)オキサゾール、(vii) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(5-メチル-2-チエニル)オキサゾール、(viii) 2-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]オキサゾール、(ix) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(2-チエニル)チアゾール、(x) 5-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(2-チエニル)ベンゾオキサゾールもしくはその塩あるいはそのプロドラッグである第(1)項または第(2)項記載の物質、(38) R<sup>1</sup>がフルオロまたはトリフルオロメチルである第(5)項記載の物質、(39) R<sup>2</sup>が式

【化19】



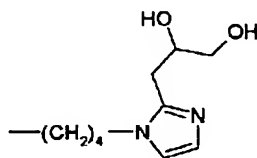
で表される基およびR<sup>1</sup>が水素原子、またはR<sup>2</sup>が水素原子およびR<sup>3</sup>が式

【化20】



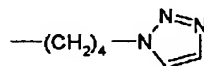
で表される基である第(5)項記載の物質、(40) R<sup>1</sup>が式

【化21】



で表される基およびR<sup>1</sup>が水素原子である第(5)項記載の物質、(41) mが1、R<sup>2</sup>が4-トリフルオロメチル、R<sup>3</sup>が式

【化22】



で表される基、およびR<sup>1</sup>が水素原子である第(5)項記載の物質、および(42)注射剤である第(7)項記載の組成物を提供する。

【0009】

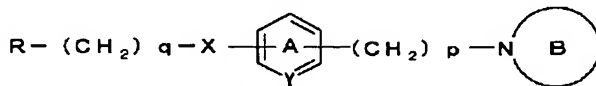
【発明の実施の形態】本明細書において、「HER2」とは「増殖因子受容体チロシンキナーゼ」をいう。本明細書において、「HER2阻害物質」とは、HER2の機能を阻害する物質であれば特に限定されない。例えば、HER2とリガンドとの結合を阻害する物質、HER2の産生を阻害する物質(例、DNA合成阻害物質、RNA合成阻害剤、mRNA転写阻害物質)などが挙げられる。「物質」とは、合成化合物、発酵生産物、ペプチド、蛋白質、細胞・組織抽出物などが挙げられる。本発明のHER2阻害物質としては、水溶性、水難溶性、水不溶性を問わないが、本発明は特に水難溶性ないし不溶性の物質に適している。「水難溶性ないし不溶性」とは、例えば、25℃で水に対して10000ppm未満、好ましくは100ppm未満の溶解度を示すこと、または25℃で水に対する溶解度が10mg/mL未満、好ましくは0.1mg/mL未満であることを示す。溶解度は常法に従って測定することができる。本発明のHER2阻害物質の平均粒径は約3μm以下であり、より具体的には、少なくとも水系溶媒(例、水、メチルセルロース水溶液)中に分散した際の平均粒径が約3μm以下である。本発明のHER2阻害物質の平均粒径としては、約2μm以下が好ましく、約1μm以下がより好ましく、特に約0.5μm以下が好ましい。平均粒径の下限は特に限定されないが、通常約0.05μm

以上、好ましくは0.1μm以上、より好ましくは約0.2、特に0.4μm以上である。平均粒径としては、特に約0.2~1.0μm、さらには0.4~1μmが好適である。平均粒径の測定は、自体公知の方法、測定機器を用いて行うことができ、平均粒子サイズとは例えばレーザー回折/散乱式粒度分布測定器(例、SALD-2000A(島津製作所))によって測定されるような体積平均粒子サイズをいう。粒径の測定は、通常、室温で約1~100μg/mLの濃度のHER2阻害物質懸濁液を1分以内の短時間の超音波処理あるいはボルテックスミキサーを用いた攪拌により均一に分散させて行われ、測定に用いる水系溶媒としては、通常水が用いられるが、目的によっては、各種pHの緩衝液、擬似体液、0.5%メチルセルロース溶液などを用いられる。本発明の平均粒径約3μm以下のHER2阻害物質は、例えば、HER2阻害物質の水溶解性、吸収性(例、経口吸収性、血中への吸収性)が改善されている。

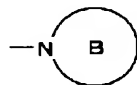
【0010】本発明の平均粒径約3μm以下のHER2阻害物質は、粉末X線回折装置により分析すると明確な結晶ピークが観察されることから、主として結晶状態で存在していると考えられる。従って、水に対する溶解度は大きく変化しないと推定される。「水溶解性が改善されている」とは、具体的には、「溶解速度が促進されている」ことを言い、37℃における溶解速度が2倍、好ましくは5倍、より好ましくは10倍、さらに好ましくは100倍以上に促進されることをいう。溶解速度の測定は、自体公知の方法により実施することができるが、簡便には例えば溶出試験法などによっても測定できる。

「水溶解性の改善」には主として微粒子化により粒子表面積が増大することが起因していると考えられるが、ポリマーや界面活性剤等により分散状態が安定化されている場合には、薬物粒子が水に対して濡れ易くなっていることも寄与していると考えられる。具体的には、「経口吸収性が改善されている」とは、例えば、粒径が約3μm以上のHER2阻害物質に比べて、「吸収速度の増加」あるいは「吸収率、バイオアベイラビリティの改善」の少なくとも一方が達成されることを言う。本発明の結晶微粒子製剤では、予期せぬ事であったが、HER2阻害物質の吸収性が改善されている。そのメカニズムは明らかではなく以下の理論的な考察に拘束されることを欲しないが、例えば、HER2阻害物質の溶解速度が速くなり、消化管吸収部位を通過するまでに溶解する薬物量が増大し吸収性が改善されるとも考えられる。また、微小粒子としたことにより消化管内での付着性・滞留性が向上した事や、例えばバイエル集腺のM細胞経路でリンパ管への移行性が向上した事なども吸収性改善に寄与していると想像できる。「薬物吸収速度の促進」の指標としてはT<sub>max</sub>(最大血中濃度に達するまでの時間)、MRT(平均滞留時間)等が挙げられ、一方、「吸収率、バイオアベイラビリティの改善」の指標としてはAUC

(血中濃度-時間曲線下面積)、 $C_{max}$ (最大血中濃度に達するまでの時間)等が挙げられる。具体的には、例えば、粒径が約3  $\mu\text{m}$ 以上のHER2阻害物質に比べて、吸収性が約2倍、好ましくは約5倍、より好ましくは10倍、さらに好ましくは100倍、1000倍、1万 \*



〔式中、Rは置換されていてもよい芳香族複素環基を、Xは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子、-C(=O)-または-CH(OH)-を、YはCHまたはNを、pは0~10の整数を、qは1~5の整数を、式〔化24〕



で表される基が置換されていてもよい芳香族アゾール基を、環Aはさらに置換されていてもよい。〕で表される化合物(1)もしくはその塩またはそのプロドラッグなどが用いられる。

〔0012〕上記化合物(1)中、Rで示される置換されていてもよい芳香族複素環基における複素環基としては、(1)環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1~4個の原子を含む5員もしくは6員の芳香族単環式複素環基、および

(2)(i)環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1~4個の原子を含む5員もしくは6員の芳香族単環式複素環と、(ii)環構成原子として炭素原子以外に1もしくは2個と窒素原子を含む5員または6員の芳香族あるいは非芳香族複素環、ベンゼン環または環構成原子として炭素原子以外に1個硫黄原子を含む5員の芳香族あるいは非芳香族複素環とが縮合して形成する芳香族縮合複素環基等が挙げられる。このような芳香族複素環基の具体例としては、例えばビリジル(例、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル)、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-ピラジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル(例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、オキサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル等の1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例、1, 2, 3-

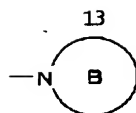
\*倍、10万倍、100万倍以上に向上することを言う。

〔0011〕本発明に用いられるHER2阻害物質としては、具体的には、水難溶性ないし不溶性である、式〔化23〕

チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル等の1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル等の1, 2, 3-トリアゾリル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル、インドール-3-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-1-イル、1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピラジニル)、ピロロビリジル(例、1H-ピロロ〔2, 3-b〕ビリジル)、イミダゾビリジル(例、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ビリジル、1H-イミダゾ〔4, 5-c〕ビリジル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピラジニル)、ピロロピリダジニル(例、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル)、ピラゾルビリジル(例、ピラゾロ〔1, 5-a〕ビリジル)、イミダゾビリジル(例、イミダゾ〔1, 2-a〕ビリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ビリジル)、イミダゾピリダジニル(例、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル)、イミダゾピリミジニル(例、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル)、フリル、チエニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル(例、ベンゾ〔b〕チエニル)、ベンズオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル等が挙げられ、好適な例としては、例えばオキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリルなどの5員の単環式芳香族アゾール基や、例えばベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリルなどのベンゼン環と縮合した芳香族縮合アゾール基や、例えばビリジル、ピリミジニルなどの6員の単環式芳香族複素環が挙げられる。芳香族複素環のさらに好適な例としては、例えばオキサゾリル基、チアゾリル基などの5員の単環式芳香族アゾール基が挙げられる。

〔0013〕Rで示される芳香族複素環基および式〔化25〕





で示される芳香族アゾール基としては、(1)環構成原子として炭素原子以外に1~4個の窒素原子を含み、1個の酸素原子あるいは1個の硫黄原子を含んでもよい5員の芳香族単環式複素環基、および(2)(i)環構成原子として炭素原子以外に1~4個の窒素原子を含み、1個の酸素原子あるいは1個の硫黄原子を含んでもよい5員の芳香族単環式複素環と、(ii)環構成原子として炭素原子以外に1もしくは2個と窒素原子を含む5員または6員の芳香族あるいは非芳香族複素環、ベンゼン環または環構成原子として炭素原子以外に1個硫黄原子を含む5員の芳香族あるいは非芳香族複素環とが縮合して形成する芳香族縮合複素環基等が挙げられる。このような芳香族アゾール基としては、例えばピロリル(例、1-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール-1-イル)、インドリル(例、インドール-1-イル)、インダゾリル(例、1H-インダゾール-1-イル)、ピロロピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジン-1-イル)、ピロロピリジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-イル)、イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-1-イル)、イミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-1-イル)等の芳香族複素環基等が挙げられ、それらの基は環構成原子の一つとして含まれる窒素原子を介して-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-と結合する。芳香族アゾール基の好適な例としてはイミダゾリル基およびトリアゾリル基が挙げられる。

【0014】Rで示される芳香族複素環基および式【化26】



で示される芳香族アゾール基は、置換可能な位置に置換基を1~3個(好ましくは1または2個)有していてもよい。該置換基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化もしくはアミド化されてい

てもよいカルボキシル基が挙げられる。置換基としての脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、および芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基はそれぞれさらに置換されていてもよい。

【0015】環AはXおよび(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>の他に、さらに置換可能な位置に置換基を1~4個(好ましくは1または2個)有していてもよい。該置換基としては、Rで示される芳香族複素環基上への置換基が有していてもよい置換基として例示したもの、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基等が挙げられる。置換基としての脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、および芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基はそれぞれさらに置換されていてもよい。

【0016】脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。アルキル基の好適な例としては、炭素数1~10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられ、さらに好適な例としては炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニル基、例えばビニル(エテニル)、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられ、さらに好適な例としては炭素数2~6のアルケニル基が挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルキニ

ル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられ、さらに好適な例としては炭素数2~6のアルキニル基が挙げられる。

【0017】脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数3~12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基、部分不飽和縮合二環式炭化水素基等が挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等、炭素数6~10のビシクロアルキル基、例えばビシクロ〔2, 2, 1〕ヘブチル、ビシクロ〔2, 2, 2〕オクチル、ビシクロ〔3, 2, 1〕オクチル、ビシクロ〔3, 2, 2〕ノニル、ビシクロ〔3, 3, 1〕ノニル、ビシクロ〔4, 2, 1〕ノニル、ビシクロ〔4, 3, 1〕デシル等が挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数5~10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等が挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数5~10のシクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。部分不飽和縮合二環式炭化水素基の好適な例としては、インダニル基、部分飽和ナフチル基(例、3, 4-ジヒドロ-2-ナフチル等のジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル等のテトラヒドロナフチル等)等のベンゼン環と脂環式炭化水素が縮合して形成する炭素数9~12の基が挙げられる。

【0018】芳香族炭化水素基としては、単環式もしくは縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、好適な例としては炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、9-フルオレノン-2-イル等が挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の単環式もしくは縮合二環式芳香族炭化水素基が好ましい。芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基としては、例えば1~3個(好ましくは1または2個)の炭素数7~20の芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基の好適な例としては、例えば1~3個のC<sub>6-14</sub>アリール基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1, 2-ジフェニルエチル、2, 2-ジフェニルエチル等の1~3

個のフェニル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、1~3個のナフチル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、9-フルオレニル-C<sub>1-6</sub>アルキル等)、1~3個のC<sub>6-14</sub>アリール基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルケニル基(例えば、(E)-2-フェニルエテニル、(Z)-2-フェニルエテニル、2, 2-ジフェニルエテニル、2-(2-ナフチル)エテニル、4-フェニル-1, 3-ブタジエニル等の1~3個のフェニル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルケニル基、1~3個のナフチル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルケニル、9-フルオレニリデンアルキル基)等が挙げられる。脂環式炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基としては、1~3個(好ましくは1または2個)の上記脂環式炭化水素基で置換された上記脂肪族炭化水素基が挙げられる。このような脂環式炭化水素で置換された脂肪族炭化水素基の好適な例としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチル等の1~3個のC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、1~3個のC<sub>3-10</sub>シクロアルキル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルケニル基、1~3個のC<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基、1~3個のC<sub>3-10</sub>シクロアルケニル基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルケニル基等が挙げられる。

【0019】芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの環構成原子として炭素以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1~4個の原子を含む5員または6員の芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、1, 2-ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンズイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、グリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チア

ントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどの、(i) 環構成原子として炭素以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1~4個の原子を含む5員または6員の芳香族複素環と(ii) 環構成原子として炭素原子以外に1もしくは2個と窒素原子を含む5員または6員の芳香族あるいは非芳香族複素環、ベンゼン環または環構成原子として炭素原子以外に1個硫黄原子を含む5員の芳香族あるいは非芳香族複素環とが縮合して形成する芳香族縮合複素環基等が挙げられる。

【0020】非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ビペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ビペラジニル等の環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1もしくは2個の原子を含む3~7員の非芳香族複素環基等が挙げられる。

【0021】芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基としては、1~3個(好ましくは1または2個)の上記芳香族複素環基で置換された炭素数1~6の脂肪族炭化水素基(例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基等)が挙げられる。芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基の好適な例としては、例えば1~3個の例えばフリル基、チエニル基、イミダゾリル基もしくはピリジル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基(例、(2-フリル)メチル、チエニルメチル、2-(1-イミダゾリル)エチル等)、1~3個のフリル基、チエニル基、イミダゾリル基もしくはピリジル基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基(例、2-(2-フリル)エチニル、2-チエニルエチニル等)等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

【0022】置換されていてもよいアミノ基としては、例えば炭素数1~10のアルキル基、炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数2~10のアルケニル基、炭素数5~10のシクロアルケニル基、炭素数1~10のアシル基または炭素数6~12の芳香族炭化水素基によりモノ-もしくはジ-置換されていてもよいアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等)、4~6員環状アミノ基(例

えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ビペリジノ、モルホリノ、1-ビペラジニルなど)が挙げられる。ここにおいて、4~6員環状アミノ基は、① $C_{1-6}$ アルキル基、②ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ基またはトリフルオロメチルで置換されていてもよい $C_{6-11}$ アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、③環構成原子として炭素以外に1~2個の窒素原子を含む5または6員複素環基(例、2-ピリジル、ピリミジニル)または④6員環状アミノ基(例えば、ビペリジノ、1-ビペラジニルなど)等によりさらに置換されていてもよい。

【0023】置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、炭素数1~13のアシル基、具体的にはホルミルの他例えば炭素数1~6のアルキル基、炭素数3~10のシクロアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数5~10のシクロアルケニル基、炭素数6~12の芳香族炭化水素基(例、フェニル、ナフチル等)または芳香族複素環(例、ピリジル)とカルボニル基の結合したもの、例えば $C_{2-7}$ アルカノイル基(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等)、 $C_{3-10}$ シクロアルキル-カルボニル基(例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等)、 $C_{3-7}$ アルケノイル基(例、クロトノイル等)、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル-カルボニル基(例、2-シクロヘキセンカルボニル等)、ベンゾイル基、ニコチノイル基等が挙げられる。置換されていてもよいアシル基における置換基としては、例えば炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルコキシ基、ハロゲン(例、塩素、フッ素、臭素など)、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。置換基の数は、例えば1~3個である。置換されていてもよいヒドロキシル基としては、例えばヒドロキシル基、アルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基等が挙げられる。

【0024】アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1~10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニルオキシ基、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ベンチニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられ

る。シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数5～10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～20のアラルキルオキシ基、例えばC<sub>6-11</sub>、アリール-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、具体的にはフェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等が挙げられる。アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン、ニトロ基、ヒドロキシ基もしくはアミノ基で置換されていてもよい炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、4-クロロフェノキシ等が挙げられる。アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～15のアシルオキシ基、例えば炭素数2～7のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等）、C<sub>6-11</sub>、アリール-カルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等）等が挙げられる。置換されていてもよいチオール基としては、例えばメルカプト基、アルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリールアルキルチオ基、アシルチオ基等が挙げられる。アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

【0025】シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル（allyl）チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～20のアラルキルチオ基、例えばC<sub>6-11</sub>、アリールチオ基、具体的にはフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオ等）、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基等が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン、ニトロ基、ヒドロキシ基もしくはアミノ基で置換されていてもよい炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ、4-クロロフェニルチオ等が挙げられる。ヘテロアリールチオ基としては、例えば上記した芳香族複素環基により置換されたメルカプト基が挙げられ、なかでもビリジルチオ（例、2-ビリジルチオ、3-ビリジルチオ等）、イミダゾリ

ルチオ（2-イミダゾリルチオ等）、トリアゾイルチオ（1, 2, 4-トリアゾール-5-イルチオ等）等が好ましい。ヘテロアリールアルキルチオ基としては、例えば上記した芳香族複素環基で置換された上記アルキルチオ基が挙げられる。ヘテロアリールチオ基も好適な例としては、ビリジル-C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基（例、2-ビリジルメチルチオ、3-ビリジルメチルチオ等）が挙げられる。アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～15のアシルチオ基、例えば炭素数2～7のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ等）、C<sub>6-11</sub>、アリール-カルボニルチオ（例、ベンゾイルチオ、ナフトイルチオ等）等が挙げられる。エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基としては、カルボキシル基、エステル化されたカルボキシル基およびアミド化されたカルボキシル基が挙げられる。エステル化されたカルボキシル基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。アラルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数8～21のアラルキルオキシカルボニル基、例えばフェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等が挙げられる。アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン、ニトロ基、ヒドロキシ基もしくはアミノ基で置換されていてもよい炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリールオキシカルボニル等が挙げられる。

【0026】ヘテロアリールアルキルオキシカルボニルとしては、例えば上記した芳香族複素環基により置換された上記アルコキシカルボニル基が挙げられる。ヘテロアリールアルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、ビリジル-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、2-ビリジルメトキシカルボニル、3-ビリジルメトキシカルボニル等）等が挙げられる。アミド化されたカルボキシル基としては、式： $-\text{CON}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ 〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される基が挙げられる。R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としてはRで示される芳香族複素環基への置換基として例示した脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。また、R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される置換されていてもよい複素環基に

における複素環基としては、Rで示される芳香族複素環への置換基として例示した芳香族複素環基が挙げられる。R'またはR''における炭化水素基または複素環基への置換基としては、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素、ヨウ素等）、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基等から選ばれる1～3個の置換基が挙げられる。

【0027】一般式（I）中、Rで示される芳香族複素環基、式

【化27】



で示される芳香族アゾール基または環Aへの置換基が脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、または芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基であるときは、該脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基中の芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族炭化水素基、または芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基中の芳香族複素環基はさらにそれぞれ置換可能な位置に置換基を1～3個（好ましくは1または2個）有していてもよく、このような置換基としては、例えば置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数5～10のシクロアルケニル基、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチル等）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ビリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル等）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジル、ピペラジニル等）、炭素数7～20のアラルキル基（例、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル基等）、アミノ基、N-モノ（C<sub>1-6</sub>）アルキルアミノ基、N、N-ジ（C<sub>1-6</sub>）アルキルアミノ基、炭素数2～7のアシルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなどのC<sub>2-7</sub>アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等）、アミジノ基、炭素数2～7のアシル基（例、炭素数2～7のアルカノイル基、ベンゾイル基等）、カルバモイル基、N-モノ（C<sub>1-6</sub>）アルキルカルバモイル基、N、N-ジ（C<sub>1-6</sub>）アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ（C<sub>1-6</sub>）アルキルスルファモイル基、N、N-ジ（C<sub>1-6</sub>）アルキルスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数8～21のアラルキルオキシカルボニル基（例、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等）、ヒドロシキル基、置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数

2～6のアルケニルオキシ基、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、炭素数5～10のシクロアルケニルオキシ基、炭素数7～20のアラルキルオキシ基（例、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）、炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ等）、メルカプト基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、炭素数7～20のアラルキルチオ基（例、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基、ナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基等）、炭素数6～14のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ基等）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられる。

【0028】上記置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基および置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基における置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基等から選ばれる1～3個の置換基が挙げられる。置換された炭素数1～6のアルコキシ基としては、例えばトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ等が挙げられる。置換された炭素数1～6のアルキル基としては、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2, 2-ジメトキシエチル等が挙げられる。

【0029】一般式（I）中、Rで示される芳香族複素環基、式

【化28】



で示される芳香族アゾール基または環Aへの置換基が脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基、または芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基であるときは、該脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基で置換された脂肪族炭化水素基中の脂肪族炭化水素基、または芳香族複素環基で置換された脂肪族炭化水素基中の脂肪族炭化水素基はさらにそれぞれ置換可能な位置に置換基を1～3個（好ましくは1または2個）有していてもよく、このような置換基としては、例えば非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、ピペリジル、ピロリジル、ピペラジニル等）、アミノ基、N-モノ（C<sub>1-6</sub>）アルキルアミノ基、N、N-ジ（C<sub>1-6</sub>）アルキルアミノ基、炭素数2～7のアシルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノなどのC<sub>2-8</sub>アルカノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等）、アミジノ基、炭素数2～7のアシ

ル基（例、炭素数2～7のアルカノイル基、ベンゾイル基等）、カルバモイル基、N-モノ（ $C_{1-6}$ ）アルキルカルバモイル基、N、N-ジ（ $C_{1-6}$ ）アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルファモイル基、N、N-ジ（ $C_{1-6}$ ）アルキルスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基、炭素数8～21のアラルキルオキシカルボニル基（例、フェニル- $C_{1-7}$ アルコキシカルボニル基、ナフチル- $C_{1-7}$ アルコキシカルボニル基等）、ヒドロキシ基、置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルケニルオキシ基、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、炭素数5～10のシクロアルケニルオキシ基、炭素数7～20のアラルキルオキシ基（例、フェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基、ナフチル- $C_{1-6}$ アルコキシ基等）、炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ等）、メルカプト基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、炭素数7～20のアラルキルチオ基（例、フェニル- $C_{1-6}$ アルキル基、ナフチル- $C_{1-6}$ アルキルチオ基等）、炭素数6～14のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ基等）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられる。

【0030】上記置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基における置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基等から選ばれる1～3個の置換基が挙げられる。上記置換された炭素数1～6のアルコキシ基としては、例えばトリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1, 1-ジフルオロエトキシ等が挙げられる。

【0031】Rとしては（i）ヒドロキシ基、アルコキシ基（例、 $C_{1-6}$ アルコキシ基）、アリールアルコキシ基（例、フェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ基）、アルキル基（例、 $C_{1-6}$ アルキル基）、シアノ基、ハロゲン原子およびテトラゾリル基から選ばれる1個または2個の置換基で置換されていてもよいアリール基（例、フェニル基、ナフチル基）、（ii）アルキル基（例、 $C_{1-10}$ アルキル基）、（iii）ヒドロキシアリル基（例、ヒドロキシ- $C_{1-10}$ アルキル基）、（iv）アルコキシカルボニルアルキル基（例、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル- $C_{1-10}$ アルキル基）、（v）1個または2個のアリール基で置換されたアルキル基（例、1個または2個のフェニル基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基）、（vi）1個または2個のアリール基で置換されたアルケニル基（例、1個または2個のフェニル基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基）、（vii）シクロアルキル基（例、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基）、（viii）部分飽和ナフチ

ル基（例、ジヒドロナフチル基）、（ix）ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールアルコキシ基、アルキル基、シアノ基、アリール基およびハロゲン原子から選ばれる1個または2個の置換基で置換されていてもよいチエニル基もしくはフリル基、（x）ベンゾフラニル基および（xi）ベンゾチエニル基から選ばれる1個もしくは2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基またはチアゾリル基が好ましく、アリールアルケニル基（例、フェニル- $C_{2-6}$ アルケニル基）で置換されたオキサゾリル基およびアリールアルコキシ-アリール基（例、フェニル- $C_{1-6}$ アルコキシ-フェニル基）で置換されたオキサゾリル基がさらに好ましい。

【0032】式

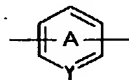
【化29】



で示される芳香族アゾール基としては、（i）アルキル基（例、 $C_{1-10}$ アルキル基）、（ii）アリール基（例、フェニル基）、（iii）ヒドロキシアリル基（例、ヒドロキシ- $C_{1-10}$ アルキル基）、（iv）カルボキシ基、（v）アルコキシカルボニル基（例、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基）および（vi）カルバモイル基から選ばれる1個もしくは2個の置換基でそれぞれ置換されていてもよいピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基またはベンズイミダゾリル基が好ましく、イミダゾリル基およびトリアゾリル基がさらに好ましい。環AはYの種類（CHまたはN）により、置換されていてもよいベンゼン環または置換されていてもよいピリジン環を形成し、好適な例としては置換されていてもよいベンゼン環が挙げられ、さらに好適な例としては1もしくは2個の $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいベンゼン環またはピリジン環が挙げられる。

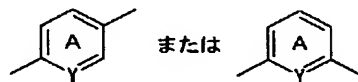
【0033】式

【化30】



で表される基の好適な例としては、式

【化31】



で表される基が挙げられ、最も好適な例としては、1, 3-フェニレン基または1, 4-フェニレン基が挙げられる。Xは酸素原子（O）、酸化されていてもよい硫黄原子〔S（O） $k$ （ $k$ は0～2の整数を示す）、-C（=O）-または-CH（OH）-を示し、好適な例と

しては酸素原子等が挙げられる。pは0～10の整数を示し、好適な例としては0～6の整数が挙げられ、より好適な例としては3～5の整数が挙げられる。qは1～5の整数を示し、好適な例としては1が挙げられる。

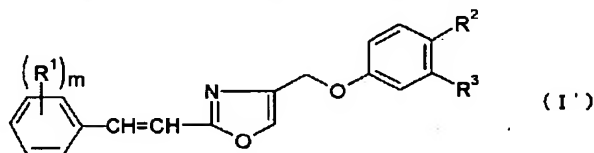
【0034】化合物(1)の具体例としては、特開平11-60571号公報の実施例で製造されている化合物が用いられるが、なかでも(i) 1-[4-[4-[2-(E)-2-フェニルエチニル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]ブチル-1, 2, 4-トリアゾール、(ii) 4-[4-[4-(1-イミダゾリル)ブチル]フェノキシメチル]-2-[ (E)-2-フェニルエチニル]オキサゾール、(iii) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-[ (E)-2-フェニルエチニル]オキサゾール、(iv) 4-[3-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-[ (E)-2-フェニルエチニル]オキサゾール、(v) 2-(4-ベンジル\*

10

\*オキシフェニル)-4-[4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]オキサゾール、(vi) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(2-チエニル)オキサゾール、(vii) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(5-メチル-2-チエニル)オキサゾール、(viii) 2-(5-クロロ-2-チエニル)-4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]オキサゾール、(ix) 4-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(2-チエニル)チアゾール、(x) 5-[4-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]フェノキシメチル]-2-(2-チエニル)ベンゾオキサゾールなどが好ましい。

【0035】また、上記化合物(1)としては、例えば、式

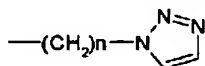
【化32】



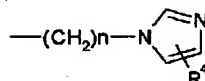
〔式中、mは1または2、R<sup>1</sup>はハロゲンまたはハロゲン化されていてよいC<sub>1-2</sub>アルキル、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の※

※一方は水素原子、他方は式

【化33】



または



〔式中、nは3または4、R<sup>4</sup>は1～2個のヒドロキシ基で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル基を示す〕で表される基を示す。〕で表される基などが好ましい。

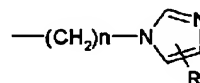
30

【0036】上記式(I')中、R<sup>1</sup>で示される「ハロゲン」としては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどが挙げられる。このうちフルオロが好ましい。R<sup>2</sup>で示される「ハロゲン化されていてよいC<sub>1-2</sub>アルキル」の「ハロゲン」としては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードなどが挙げられる。このうちフルオロが好ましい。R<sup>3</sup>で示される「ハロゲン化されていてよいC<sub>1-2</sub>アルキル」の「C<sub>1-2</sub>アルキル」としては、メチル、エチルが挙げられ、メチルが好ましい。該「C<sub>1-2</sub>アルキル」は、上記ハロゲンを、置換可能な位置に1～3個、好ましくは2～3個有していてもよく、該ハロゲンの数が2個以上の場合、各ハロゲンは同一または異なっていてよい。該「ハロゲン化されていてよいC<sub>1-2</sub>アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。R<sup>4</sup>としては、ハロゲンまたはハロゲン化されたC<sub>1-2</sub>アルキルが好ましく、フルオロおよびトリフルオロメチルがさらに好ましい。mが2の場合、各R<sup>1</sup>は異なっていてよい。

40

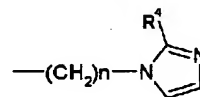
【0037】R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>で示される式

【化34】



〔式中、R<sup>4</sup>は上記と同意義を示す〕で表される基は、好ましくは式

【化35】



〔式中、R<sup>4</sup>は上記と同意義を示す〕で表される基である。

【0038】R<sup>4</sup>で示される「1～2個のヒドロキシ基で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル基」の「C<sub>1-2</sub>アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。中でもエチル、プロピルなどが好ましい。該「1～2個のヒドロキシ基で置換されたC<sub>1-2</sub>アルキル基」の具体例としては、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1, 3-

50

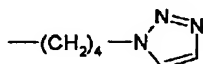


27

ジヒドロキシプロピルなどが挙げられる。中でも好ましくは2, 3-ジヒドロキシプロピルである。

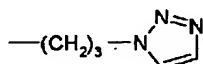
【0039】上記式中、R<sup>2</sup>が式

【化36】



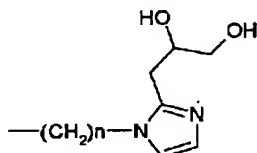
で表される基およびR<sup>3</sup>が水素原子である場合が好ましい。R<sup>2</sup>が水素原子およびR<sup>3</sup>が式

【化37】



で表される基である場合も好ましい。R<sup>2</sup>が式

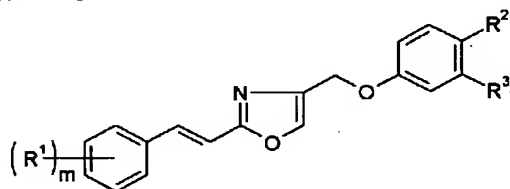
【化38】



【式中、nは上記と同意義を示す】で表される基およびR<sup>3</sup>が水素原子である場合も好ましく、さらに好ましくはnが4である。

【0040】化合物(1')の好ましい例としては、式

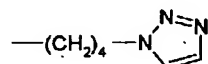
【化39】



【式中、各記号は上記と同意義を示す】で表される化合物またはその塩が挙げられる。化合物(1')中、mが

1、R<sup>1</sup>が4-トリフルオロメチル、R<sup>2</sup>が式

【化40】



で表される基、およびR<sup>3</sup>が水素原子である化合物またはその塩が好ましい。

【0041】化合物(1')の具体例としては、

①1-(4-{4-[2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}フェニル)ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール、

②1-(3-{3-[2-{(E)-2-[4-(ト

28

リフルオロメチル)フェニル]エチル}-1, 3-オキサゾール-4-イル)メトキシ}フェニル)プロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール、

③3-(1-{4-[4-{2-[2-{(E)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メトキシ}フェニル]ブチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1, 2-プロバンジオールなどが挙げられる。

【0042】本発明の化合物(1)の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、

有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなど

との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。化合物(1)には、(Z)-エチニル体および(E)-エチニル体の2種が存在し、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。また、化合物(1)が不斉炭素を有する場合、光学異性体が生ずるが、この異性体が単独の場合も、それらの混合物の場合も本発明に含まれる。

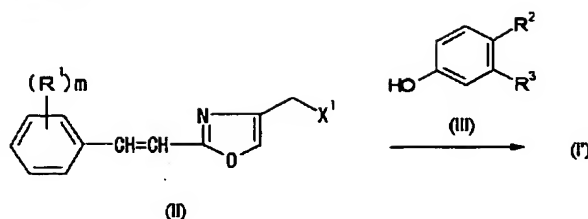
【0043】化合物(1)またはその塩は、自体公知の方法、例えば特開平11-60571号公報に記載の方法に準じた方法などにより得られる。特に、化合物

(1')またはその塩は、例えば以下の反応式A~Hで示される方法等により得られる。以下の反応式の略図中の化合物の各記号は上記と同意義を示す。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含む。

【0044】

【化41】

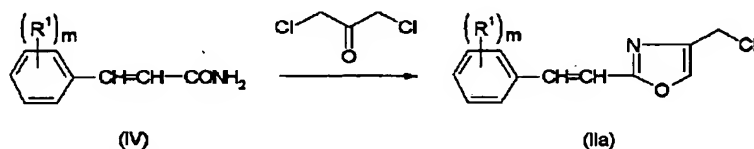


29  
反応式A

【0045】X<sup>1</sup>で示される「脱離基」としては、例えばハロゲン（例、クロロ、ブロモなど）または式：-O 10 SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>〔式中、R<sup>5</sup>はアルキルまたは置換基を有していてもよいアリールを示す〕で表される基などが挙げられる。R<sup>5</sup>で示される「アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1-3</sub>アルキルなどが挙げられる。R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよいアリール」の「アリール」としては、例えば、フェニルなどのC<sub>6-10</sub>アリールが挙げられる。R<sup>5</sup>で示される「置換基を有していてもよいアリール」の「置換基」としては、メチル、エチル、プロピルなどのC<sub>1-3</sub>アルキルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよいアリール」の具体例としては、C<sub>1-3</sub>アルキルを有していてもよいフェニル（例、p-トリルなど）などが挙げられる。

【0046】化合物（I I）と化合物（I I I）とを反応させ、化合物（I'）を得る。本反応は、通常、塩基の存在下、化合物（I I）と化合物（I I I）とを縮合させる。該「塩基」としては、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど）、アミン類（例、ピリジ\* 30

反応式B



【0048】化合物（I V）と1, 3-ジクロロアセトンとを縮合・脱水反応に付して化合物（I I a）を得る。化合物（I V）は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。「1, 3-ジクロロアセトン」の使用量は、化合物（I V）に対して、約1当量～大過剰（溶媒量）である。本反応は、無溶媒または反応に影響を及ぼさない溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類またはこれら二 40

種以上、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリンなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど）などが挙げられる。「塩基」の好ましい使用量は、化合物（I I）に対して約1～5モル当量である。「化合物（I I I）」の好ましい使用量は、化合物（I I）に対して約0. 5～5モル当量である。本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、スルホキシド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、通常-50～+150℃、好ましくは約-10～+100℃である。反応時間は、通常0. 5～48時間である。

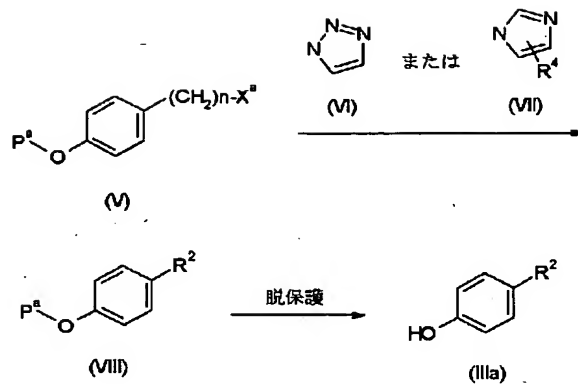
【0047】化合物（I I）は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、Xがクロロである化合物（I I a）は、以下の反応式Bで示される方法等により製造できる。

【化42】

種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、通常50～150℃、好ましくは約60～120℃である。反応時間は、通常0. 5～48時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

【0049】化合物（I I I）うち、R<sup>3</sup>が水素原子である化合物（I I I a）は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Cで示される方法により製造できる。

【化43】



【0050】上記式中、P<sup>\*</sup>は水素原子または保護基、X<sup>\*</sup>は脱離基を示す。P<sup>\*</sup>で示される「保護基」としては、例えばアルキル（例、メチル、エチルなどのC<sub>1-6</sub>アルキルなど）、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル（例、ベンジルなど）、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、アルキル置換シリル（例、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルなど）などが挙げられる。X<sup>\*</sup>で示される「脱離基」としては、例えば上記X<sup>\*</sup>で示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。

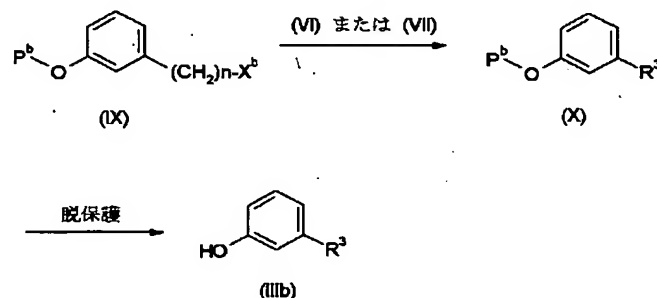
【0051】化合物（V）と化合物（VI）または化合物（VII）とを縮合させて化合物（VII）を得、必要に応じ、次いで脱保護反応に付すことにより、化合物（IIIa）を得る。化合物（V）、化合物（VI）および化合物（VII）は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。該「縮合反応」は、通常、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該「塩基」としては、上記反応式Aで詳述した塩基が用いられる。「塩基」の好ましい使用量は、化合物（V）に対して約1～5モル当量である。「化合物（VI）または化合物（VII）」の好ましい使用量は、化合物（V）に対して約0.5～5モル当量である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、\*

\*ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、スルホキシド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、通常-50～+150℃、好ましくは約-10～+100℃である。反応時間は約0.5～48時間である。得られた化合物（VII）は反応液のまま、あるいは粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

【0052】該「脱保護反応」は、常法の中から適宜選択することができる。例えばP<sup>\*</sup>がアルキルの場合、化合物（VII）を酸（例、臭化水素酸などの鉱酸、四塩化チタンなどのルイス酸など）処理に付す。例えばP<sup>\*</sup>がフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキルの場合、化合物（VII）を水素添加反応に付す。例えばP<sup>\*</sup>がアルキル置換シリルの場合、化合物（VII）とフッ化物（例、テトラブチルアンモニウムフルオリドなど）とを反応させる。得られた化合物（IIIa）は反応液のまま、あるいは粗成物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

【0053】化合物（III）うち、R<sup>2</sup>が水素原子である化合物（IIIb）は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Dで示される方法により製造できる。

【化44】

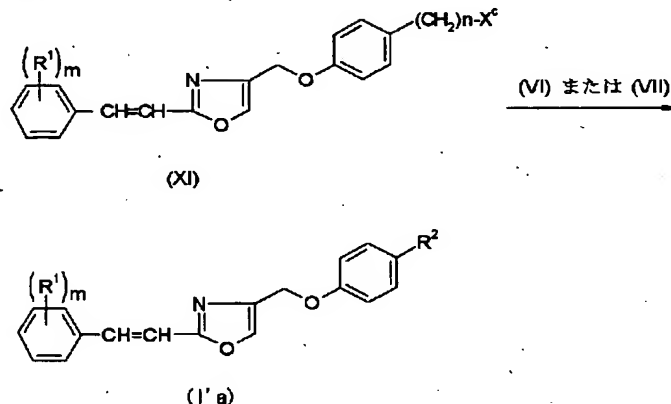


【0054】上記式中、P<sup>\*</sup>は水素原子または保護基、

X<sup>\*</sup>は脱離基を示すP<sup>\*</sup>で示される「保護基」としては、

上記P<sup>a</sup>で示される「保護基」と同様のものが挙げられる。X<sup>b</sup>で示される「脱離基」としては、例えば上記X<sup>a</sup>で示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。上記反応式Cに記載の方法と同様の方法により、化合物(I-X)と化合物(VI)または化合物(VII)とを縮合させて化合物(X)を得、必要に応じ、次いで脱保護反応に付すことにより、化合物(IIIb)を得る。化合物\*

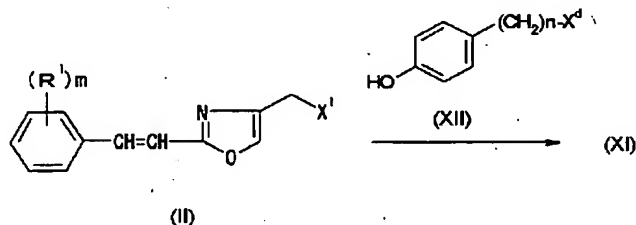
反応式E



上記式中、X<sup>c</sup>は脱離基を示す。X<sup>c</sup>で示される「脱離基」としては、例えば上記X<sup>a</sup>で示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。

【0056】化合物(XI)と化合物(VI)または化合物(VII)とを反応させ、化合物(Ia)を得る。本反応は、通常、塩基の存在下、化合物(XI)と化合物(VI)または化合物(VII)とを縮合させる。該「塩基」としては、上記反応式Aで詳述した塩基が用いられる。「塩基」の好ましい使用量は、化合物(XI)に対して約1~5モル当量である。「化合物(VI)」および「化合物(VII)」の好ましい使用量は、化合物(XI)に対して、それぞれ約0.5~5モル当量で※

反応式F



【0058】上記式中、X<sup>d</sup>は脱離基を示す。X<sup>d</sup>で示される「脱離基」としては、例えば上記X<sup>a</sup>で示される「脱離基」と同様のものが挙げられ、好ましくは、X<sup>a</sup>よりも反応性の低い脱離基である。上記反応式Aに記載の方法と同様の方法により、化合物(II)と化合物(XII)とを反応させて化合物(XI)を得る。化合物(XII)は、市販されている場合には、市販品をそ

＊物(IX)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

【0055】化合物(I')のうち、R<sup>3</sup>が水素原子である化合物(I'a)は、以下の反応式Eに記載の方法に従っても製造できる。

【化45】

※ある。本反応は、反応に影響を及ぼさない溶媒存在下にて行うのが有利である。該溶媒は、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば芳香族炭化水素類、エーテル類、ケトン類、ハロゲン化炭化水素類、アミド類、スルホキシド類またはこれら二種以上の混合物等が用いられる。反応温度は、通常-20~+150℃、好ましくは約-10~+100℃である。反応時間は、通常0.5~48時間である。

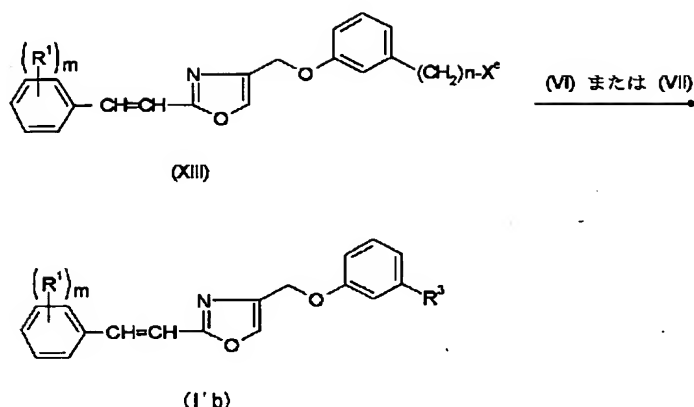
【0057】化合物(XI)は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Fで示される方法により製造できる。

【化46】

のまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

【0059】化合物(I')のうち、R<sup>3</sup>が水素原子である化合物(I'b)は、以下の反応式Gに記載の方法に従っても製造できる。

【化47】



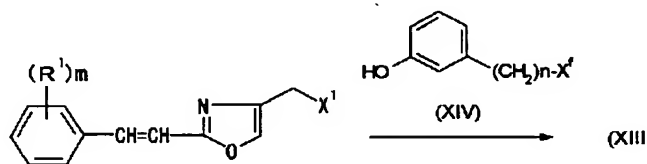
【0060】上記式中、X\*は脱離基を示す。X\*で示される「脱離基」としては、例えば上記X<sup>1</sup>で示される「脱離基」と同様のものが挙げられる。上記反応式Eに記載の方法と同様の方法により、化合物(XIII)と化合物(VI)または化合物(VII)とを反応させ、\*

反応式H

\*化合物(I'b)を得る。

【0061】化合物(XIII)は、自体公知の方法またはこれに準じた方法に従って製造でき、例えば、以下の反応式Hで示される方法により製造できる。

【化48】



【0062】上記式中、X'は脱離基を示す。X'で示される「脱離基」としては、例えば上記X<sup>1</sup>で示される「脱離基」と同様のものが挙げられ、好ましくは、X<sup>1</sup>よりも反応性の低い脱離基である。上記反応式Aに記載の方法と同様の方法により、化合物(I')と化合物(XIV)とを反応させて化合物(XIII)を得る。化合物(XIV)は、市販されている場合には、市販品をそのまま用いてもよく、また、自体公知の方法またはこれに準じた方法等に従って製造してもよい。

【0063】上記「芳香族炭化水素類」としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどが用いられる。上記「エーテル類」としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどが用いられる。上記「ケトン類」としては、例えばアセトン、2-ブタノンなどが用いられる。上記「ハロゲン化炭化水素類」としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどが用いられる。上記「アミド類」としては、例えばN、N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。上記「スルホキシド類」としては、例えばジメチルスルホキシドなどが用いられる。

【0064】上記の各反応において、生成物が遊離体で得られた場合はその塩に、また、塩で得られた場合は遊離体にそれぞれ常法に従って変換することができる。上記の反応において、置換基中にアミノ(NH<sub>2</sub>)、ヒドロキシ(OH)、カルボキシル(COOH)等が含まれ

る場合には、これらの基が保護されたものを原料として用い、反応後に自体公知の方法により保護基を除去して目的物を製造してもよい。アミノの保護基としては、例えばアシル(例、アセチル等のC<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル; ベンジルオキシカルボニル; tert-ブトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニル; フタロイル; ホルミル等)などが挙げられる。ヒドロキシの保護基としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル等)、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル(例、ベンジル等)、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル(例、アセチル等)、ベンゾイル、アルキル置換シリル(例、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等)などが挙げられる。カルボキシルの保護基としては、例えばC<sub>1-6</sub>アルキル(例、メチル、エチル等)、フェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル(例、ベンジル等)などが挙げられる。

【0065】かくして得られた化合物(I')[(I'a)および(I'b)を含む]は、自体公知の分離手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。化合物(I')が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換すること

ができる。化合物(I)は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。化合物(I)が光学活性体の混合物として得られる場合には、自体公知の光学分割手段により目的とする(R)体または(S)体に分離することができる。化合物(I)は同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 等)などで標識されていてもよい。

【0066】化合物(I)またはその塩(化合物(I)と略記)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物であってよい。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で、化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0067】本発明の平均粒径約3 $\mu\text{m}$ 以下のHER2阻害物質を含む組成物は、本発明の平均粒径約3 $\mu\text{m}$ 以下のHER2阻害物質、水溶液中に分散した時の平均粒径が約3 $\mu\text{m}$ 以下であるHER2阻害物質またはその結晶微粒子自体であってもよいし、適当な添加剤を含んでもよい。また、製剤の形態は特に限定されず、粉末、顆粒などの固状製剤、懸濁液などの液状製剤の何れであってもよい。本発明の組成物に含まれる添加剤としては、例えば、水溶液中での分散性を改善する安定化剤が用いられる。安定化剤としては、例えば、界面活性

剤、親水性重合体、易水溶性シクロデキストリン誘導体またはその塩などが挙げられ、これらの1種または2種以上を組み合わせて用いることができるが、なかでも、界面活性剤、高分子重合体、およびその組み合わせが好ましい。

【0068】界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、天然物由来の界面活性剤などが用いられる。非イオン性界面活性剤としては、高級アルコールエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールエチレンオキシド付加物、脂肪酸エチレンオキシド付加物、多価アルコール脂肪酸エステルエチレンオキシド付加物、高級アルキルアミンエチレンオキシド付加物、脂肪酸アミドエチレンオキシド付加物、油脂のエチレンオキシド付加物、グリセリン脂肪酸エステル、ペンタエリスリトールの脂肪酸エステル、多価アルコールのアルキルエーテル、アルカノールアミン類の脂肪酸アミド、などが用いられる。非イオン性界面活性剤の中でも、例えば、ソルビトールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油(polyethoxylated castor oil)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(polyethoxylated hydrogenated castor oil)、ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール共重合体、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどが好ましく用いられる。ソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に、モノステアリン酸ソルビタン(商品名:SS-10、日光ケミカルズ(株))、セスキオレイン酸ソルビタン(商品名:SO-15、日光ケミカルズ(株))、トリオレイン酸ソルビタン(商品名:SO-30、日光ケミカルズ(株))などが好適である。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に、ポリソルベート20(商品名:TL-10、日光ケミカルズ(株))、40(商品名:TP-10、日光ケミカルズ(株))、60(商品名:TS-10、日光ケミカルズ(株))、80(商品名:TO-10、日光ケミカルズ(株))などが好適である。ポリエチレングリコール脂肪酸エステルとしては、特に、モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10E, 0.) (商品名:ML-10、日光ケミカルズ(株))などが好適である。ショ糖脂肪酸エステルとしては、特に、ショ糖バルミチン酸エステル類(例えば商品名:P-1670、三菱化学フーズ(株))、ショ糖ステアリン酸エステル類(例えば商品名:S-1670、三菱化学フーズ(株))などが好適である。ポリオキシエチレンヒマシ油(polyethoxylated castor oil)としては、特に、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35(Polyoxy 35 Castor Oil、商品名クレモホールELもしくはEL-P、ビーエーエスエフジャパン(株))などが好適である。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(polyethoxyla

ted hydrogenated castor oil) としては、特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 50)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 60) などが好適である。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール共重合体としては、特に、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール(商品名: アデカブルロニック F-68、旭電化工業(株)) などが好適である。グリセリン脂肪酸エステルとしては、モノステアリン酸グリセリル(MGS シリーズ、日光ケミカルズ(株)) などが好適である。ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、特に、テトラグリセリンモノステアリン酸(MS-310、阪本薬品工業(株))、デカグリセリンモノラウリン酸(Decaglyn 1-L、日光ケミカルズ(株)) などが好適である。

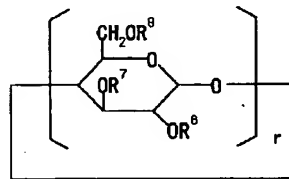
【0069】アニオン界面活性剤としては、例えば、硫酸エステル類(例、高級アルコール硫酸エステル塩、高級アルキルエーテル硫酸エステル塩、硫酸化油、硫酸化脂肪酸エステル、硫酸化脂肪酸、硫酸化オレフィン)、スルホン酸塩(例、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、油溶性アルキルベンゼンスルホン酸塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸塩、イゲボンT型、エアロゾルQT型)、リン酸エステル類(例、高級アルコールエチレンオキサイド付加物のリン酸エステル塩)、ジチオリン酸エステル塩などが用いられる。アニオン性界面活性剤の中でも、例えば、グリコール酸ナトリウムやデオキシコール酸ナトリウムなどの胆汁酸塩類やステアリン酸やカプリン酸ナトリウムなどの脂肪酸やその塩類、ラウリル硫酸ナトリウムなどのアルキル硫酸塩が好適である。カチオン界面活性剤としては、例えば、アミン塩型カチオン界面活性剤(例、高級アルキルアミンからつくられるアミン塩型カチオン界面活性剤、低高級アルキルアミンからつくられるアミン塩型カチオン界面活性剤)、第4級アンモニウム塩型カチオン界面活性剤(例、高級アルキルアミンからつくられる第4級アンモニウム塩型カチオン界面活性剤、低高級アルキルアミンからつくられる第4級アンモニウム塩型界面活性剤)などが用いられる。両性界面活性剤としては、例えば、アミノ酸型両性界面活性剤、ベタイン型両性界面活性剤などが用いられる。天然由来の界面活性剤としては、卵黄レシチン(商品名: PL-100H、キュービー(株)) や大豆レシチン(商品名: レシノールS-10、日光ケミカルズ(株)) などのレシチンリン脂質類などが用いられる。上記の界面活性剤の中でも、デオキシコール酸ナトリウム、アルキル硫酸塩類、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35、レシチン類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ショ糖脂肪酸エステル類、ポリグリセリン脂肪酸エステル類がより好適であり、アルキル硫酸塩類、ショ糖脂肪酸エステル類がさら

に好適である。また、上記のアルキル硫酸塩類のなかではラウリル硫酸ナトリウムが、ショ糖脂肪酸エステル類では、例えばショ糖ステアリン酸がより好適である。

【0070】親水性重合体としては、例えば水溶性重合体が好ましく用いられる。水溶性重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のヒドロキシアシルセルロース、メチルセルロース等のアルキルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等のポリアルケニルピロリドン、ポリエチレングリコール等のポリアルキレングリコール、ポリビニルアルコールなどが用いられる。上記重合体の中でも、ヒドロキシプロピルセルロース等のヒドロキシアシルセルロース、ポリビニルピロリドン等のポリアルケニルピロリドンなどがより好適であり、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどがさらに好適である。

【0071】易水溶性シクロデキストリン誘導体は、市販のものを用いてもよいし、自体公知の方法に従って製造することができる。易水溶性シクロデキストリン誘導体としては、好ましくは6~12個のグルコース単位からなる環状オリゴ糖のグルコースの2, 3, 6位の一部分あるいはすべての水酸基の水素を他の官能基(例えば、ジヒドロキシアシル基、糖残基、ヒドロキシアシル基、スルホアルキル基等)に置換した化合物などが用いられる。該易水溶性誘導体は、水に対する溶解度が約100mg/ml以上、好ましくは約130mg/ml以上である。易水溶性シクロデキストリン誘導体の望ましい具体例としては、一般式

【化49】



【式中、 $r$ は6~12を満足する整数を、 $R^*$ 、 $R'$ および $R^*$ は個々の繰り返し単位中で同一または異なって、それぞれジヒドロキシアシル基、糖残基、ヒドロキシアシル基またはスルホアルキル基を示す。】で表される化合物が挙げられる。その具体例としては、例えば $\alpha$ -CyD ( $r=6$ )、 $\beta$ -CyD ( $r=7$ )、 $\gamma$ -CyD ( $r=8$ )、 $\delta$ -CyD ( $r=9$ ) 等の水酸基のエーテル誘導体が挙げられる。これらの中で $\beta$ -CyDの水酸基のエーテル誘導体が好ましい。

【0072】 $R^*$ ~ $R^*$ で示されるジヒドロキシアシル基としては、例えばジヒドロキシ- $C_{1..}$ アルキル基(例、ジヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、2,2-ジヒドロキシプロピル、2,2-ジヒドロキシベンチル、2,2-ジヒドロキシヘキシル等)、好ましくはジヒドロキシ- $C_{1..}$ アルキル基(例、ジヒド

ロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、2,2-ジヒドロキシプロピル等)が用いられる。 $R^* \sim R^*$ で示される糖残基としては、例えば $C_{1-4}$ 糖残基(エリスロシル、トレオシル、アラビノシル、リボシル、グルコシル、ガラクトシル、グリセローグルコーヘプトシル、マルトシル、ラクトシル、マルトトリオシル、ジマルトシル等)、好ましくは $C_{6-7}$ 糖残基(例、グルコシル、ガラクトシル、グリセローグルコーヘプトシル、マルトシル、ラクトシル、マルトトリオシル、ジマルトシル等)、特に好ましくは $C_{6-7}$ 糖残基(例、グルコシル、ガラクトシル、グリセローグルコーヘプトシル、マルトシル、ラクトシル等)が用いられる。 $R^* \sim R^*$ で示されるヒドロキシアルキル基としては、例えばヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基(例、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシベンチル、2-ヒドロキシヘキシル等)、好ましくはヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基(例、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル等)、特に2-ヒドロキシプロピル基が好ましく用いられる。 $R^* \sim R^*$ で示されるスルホアルキル基としては、例えばスルホ- $C_{1-6}$ アルキル基(例、スルホメチル、スルホエチル、スルホプロピル、スルホベンチル、スルホヘキシル等)、好ましくはスルホ- $C_{1-4}$ アルキル基(例、スルホメチル、スルホエチル、スルホプロピル等)、特にスルホブチル基が好ましく用いられる。

【0073】易水溶性シクロデキストリン誘導体のさらに望ましい具体例としては、一般式(II)で表される化合物において、 $R_6 \sim R_8$ のうち少なくとも一つが糖残基、ヒドロキシアルキル基またはスルホアルキル基であるものが挙げられる。 $R^* \sim R^*$ のうち少なくとも一つが糖残基である化合物(II)としては、例えばグルコシル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyD、マルトシル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyD、マルトトリオシル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyD、ジマルトシル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyD等が挙げられる。これらの中で、マルトシル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyD、グルコシル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyDが好ましい。さらにマルトシル- $\beta$ -CyD(以下、G2- $\beta$ -CyDと略記)、グルコシル- $\beta$ -CyDが特に好ましい。 $R^* \sim R^*$ のうち少なくとも一つがヒドロキシアルキル基である化合物(II)としては、例えばヒドロキシプロピル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyD等が挙げられる。これらの中でも、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -CyDが特に好ましい。 $R^* \sim R^*$ のうち少なくとも一つがスルホアルキル基である化合物(II)としては、例えばスルホブチル- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -CyD等が挙げられる。これらの中でも、スルホブチル- $\beta$ -CyDが特に好ましい。

【0074】さらに、易水溶性シクロデキストリン誘導体としては、分岐シクロデキストリン-カルボン酸を用いることもできる。この分岐シクロデキストリン-カルボン酸には、その遊離カルボン酸のみならず、そのアル

カリ金属(例、リチウム、ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属(例、カルシウム、マグネシウムなど)などとの塩が含まれる。これら分岐シクロデキストリン-カルボン酸は、単独でも、2種以上を併用してもよく、また、遊離のカルボン酸とその塩が混合した状態で使用してもよい。該分岐シクロデキストリン-カルボン酸は、少なくとも1つのカルボキシル基を含有する有機基を該シクロデキストリン環の少なくとも1つのグルコース単位の6-O位に有するシクロデキストリンである。該分岐シクロデキストリン-カルボン酸のシクロデキストリン環は、例えば6、7または8個のグルコース単位を有する。好ましくは、該シクロデキストリン環は7個のグルコース単位を有する。該シクロデキストリンとしては、例えば、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンおよび $\gamma$ -シクロデキストリンなどが挙げられる。上記少なくとも1つのカルボキシル基を含有する有機基が1~3個のグルコース単位を有し、かつ、該有機基中のグルコース単位のヒドロキシメチル基の少なくとも1つがカルボキシル基に酸化されている場合が好ましい。

【0075】上記分岐シクロデキストリン-カルボン酸の具体例としては、6-O-シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)(以下、 $\alpha$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOHと略称することもある；以下の化合物の略称についても同様に括弧内に示す)、6-O-シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトオクタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトオクタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\gamma$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\alpha$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\beta$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトオクタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトオクタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\gamma$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)、2-O-(6-シクロマルトヘキサオシル)-酢酸( $\alpha$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH)、2-O-(6-シクロマルトヘプタオシル)-酢酸( $\beta$ -CyD

-CH<sub>2</sub>COOH)、2-O-(6-シクロマルトオクタオシル)-酢酸( $\gamma$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH)、3-O-(6-シクロマルトヘプタオシル)-プロピオン酸( $\beta$ -CyD-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)、2-ヒドロキシ-3-O-(6-シクロマルトヘプタオシル)-プロピオン酸(3-O-(6-シクロマルトヘプタオシル)-2-ヒドロキシプロピオン酸)( $\beta$ -CyD-CH<sub>2</sub>CH(OH)-COOH)、7A,7C-ジ- $\alpha$ -D-グルコシル-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\alpha$ -D-グルコシル-(1 $\rightarrow$ 6)-マルトヘプタオース( $\beta$ -CyD-(G<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>)、6-O-シクロマルトヘプタオシル-O- $\alpha$ -D-マルトシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、およびこれらの上記塩(例、 $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOHのナトリウム塩(シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸ナトリウム(同様に $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COONaと略称する))が挙げられる。なかでも、 $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COONaが好ましい。

【0076】さらに詳しくは、6-O-シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\alpha$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、および6-O-シクロマルトオクタオシル- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\gamma$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)は、それぞれ $\alpha$ -シクロデキストリン(グルコース単位数6)、 $\beta$ -シクロデキストリン(グルコース単位数7)および $\gamma$ -シクロデキストリン(グルコース単位数8)を含有する分岐シクロデキストリン-カルボン酸であり、そのシクロデキストリン環の1つのグルコース単位にはマルトースが $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)結合し、該マルトースの末端グルコースの6位ヒドロキシメチル基がカルボキシル基に酸化されてグルクロン酸が形成されている。また、6-O-シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\alpha$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\beta$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)、および6-O-シクロマルトオクタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\gamma$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)は、そのシクロデキストリン環の1つのグルコース単位にグルコースが $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6)結合し、さらに該分岐グルコースの6位ヒドロキシメチル基がカルボキシル基に酸化されてグルクロン酸が形成されている分岐シクロデキストリン-カルボン酸である。そして、2-O-(6-シクロマルトヘキサオシル)-酢酸( $\alpha$ -CyD-

CH<sub>2</sub>COOH)、2-O-(6-シクロマルトヘプタオシル)-酢酸( $\beta$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH)、2-O-(6-シクロマルトオクタオシル)-酢酸( $\gamma$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH)は、そのシクロデキストリン環の1つのグルコース単位に分岐してカルボキシメチル基が結合した分岐シクロデキストリン-カルボン酸である。これらの分岐シクロデキストリン-カルボン酸またはその塩類は、特開平7-76594号公報や特開平7-215895号公報に記載されており、例えば、該公報や特開平10-210996号公報、特開平10-210996号公報などに記載の方法あるいはそれに準じる方法によって製造することができる。

【0077】上記した安定化剤は単独で用いることも可能であるが、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、スルフォブチル- $\beta$ -CyD、G2- $\beta$ -CyD、デオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)、レシチン類、ショ糖脂肪酸エステル類から選択された組み合わせとして用いるとより好適であり、その中では、例えばデオキシコール酸ナトリウムヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンから選択された組み合わせがさらに好適である。また上記の安定化剤は、安定化剤として界面活性剤(特にアニオン性あるいは非イオン性界面活性剤)と親水性重合体の双方を組み合わせる用いることが好適であり、その中では、例えば親水性重合体としてヒドロキシプロピルセルロースを、界面活性剤としてラウリル硫酸ナトリウムまたはショ糖脂肪酸エステルを組み合わせる用いることがより好適であり、ヒドロキシプロピルセルロースとラウリル硫酸ナトリウムまたはショ糖ステアリン酸エステルの組み合わせがさらに好適である。本願明細書では、上記した本発明の組成物を「微粒子製剤」と略記する場合がある。

【0078】本発明の組成物は、固形状製剤の場合には賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤などを、液状製剤の場合には溶剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などを含んでもよい。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を含むこともできる。また、本発明の組成物は、上記した本発明の微粒子製剤を主成分として、固形状製剤や液状製剤とすることもできる。固形状製剤の場合には賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤などを、液状製剤の場合には溶剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などを含んでもよい。これら添加剤の具体例は後述する。

【0079】本発明の組成物における平均粒径約3 $\mu$ m以下のHER2阻害物質の含有量は、剤型、投与方法、担体等により異なるが、製剤全量に対して通常10~100%(w/w)である。本発明の組成物は、高温、高湿度保存条件下における物理的、化学的安定性が優れており、例えば、40℃RH75%の条件下に約3ヶ月間



保存された場合でも薬物含量、粒子径、結晶状態などの特性が維持される。従って、製剤の安定化を目的とした添加剤を必要としないため薬物の高含量化も吸収改善と合わせて達成できる。具体的には、製剤中の薬物含量を製剤全量に対して、30～100% (w/w) の薬物を含有させることも可能であり、より好ましくは45～100% (w/w) 含有させることも可能であり、さらに好ましくは70～100% (w/w) 含有させることも可能である。本発明の組成物における安定化剤の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～90% (w/w) である。また、薬物の高含量化を達成するために、結晶微粒子製剤における安定化剤の含有量を、製剤全量に対して、0～70% (w/w) とする事も可能であり、より好ましくは0～55% (w/w) とすることも可能であり、さらに好ましくは0～20% (w/w) とすることも可能である。本発明の組成物における他の添加剤の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0～90% (w/w) とすることが可能である。

【0080】本発明の組成物において本発明の微粒子製剤を主成分とする場合は、本発明の医薬組成物は、剤型、投与方法、薬物活性、担体等により異なるが、本発明の微粒子製剤を製剤全量に対して通常0.1～95% (w/w) 含有させることにより、常法に従って製造することができる。本発明の微粒子製剤は、高温、高湿度保存条件下における物理的、化学的安定性が優れており、例えば、40℃RH75%の条件下で保存された場合でも薬物含量、粒子径、結晶状態などの特性が長期間維持される。従って、製剤の安定化を目的とした添加剤を必要としないため吸収改善と合わせて薬物の高含量化も達成できる。具体的には、医薬品組成物中の薬物含量を製剤全量に対して、例えば、30～95% (w/w) の薬物を含有させることも可能であり、さらに好ましくは45～95% (w/w) 含有させることも可能であり、吸収改善と高含量化を達成した医薬組成物となりうる。本発明の組成物における添加物の含有量は、剤型、投与方法などにより異なるが、製剤全量に対して、通常5～95% (w/w) である。

【0081】本発明の平均粒径3μm以上のHER2阻害物質、水溶液中に分散した時の平均粒径が3μm以上のHER2阻害物質（以下、両物質を本発明のHER2阻害物質と略記する場合がある）、それを含む組成物は、例えば、本発明のHER2阻害物質を、必要に応じて安定化剤の共存下で、粉碎することにより調製可能である。さらに、本発明の組成物は、固形状製剤の場合には賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤などを、液状製剤の場合には溶剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などを粉碎過程において添加してもよい。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を粉碎時に共存させることもできる。これら

添加剤の具体例は後に記載する。

【0082】粉碎操作は、例えば、溶液中（例えば、水や塩を含む水溶液中）にHER2阻害物質を分散させた状態で行うことができ、公知の方法、例えば、ケミカルファーマシューティカルブレチン（Chemical Pharmaceutical Bulletin）、41巻、737-740頁、1993年に記載のグラインドコンテナーと粉碎ボールを用いた方法やインターナショナルジャーナルオブファーマシューティックス（International Journal of Pharmaceutics）196巻、161-164頁、2000年に記載の高圧ホモジナイザーを用いた方法などによっても調製することができる。粉碎には、例えば、グラインドコンテナーと粉碎媒体を用いた媒体攪拌ミルや容器駆動媒体ミル、Micron Lab 40（APV Homogenizer）などの高圧ホモジナイザーなどが、単独あるいはその組み合わせにより用いられる。粉碎温度は、通常4℃から室温の範囲で行われ、必要に応じて厳密にコントロールされる。粉碎処理時間は、粉碎条件、添加剤の種類と有無、薬物結晶の性質により異なる。例えば、グラインドコンテナーと粉碎媒体（粉碎媒体の材質は、通常、ステンレス、酸化ジルコニウム、メノウ、ポリスチレン等から選択され、媒体の平均粒子サイズは、通常、3mm以下である）を用いた場合には、粉碎処理時間は通常数時間から10日間程度、好ましくは15時間から5日間程度、より好ましくは24時間から3日程度であった。一方、高圧ホモジナイザーを用いた方法では、通常約200～2000 barの圧力で1～30回程度、好ましくは約500～1500 barの圧力で5～20回程度、より好ましくは約1000～1500 barの圧力で5～10回程度の処理を行うことにより本発明のHER2阻害物質の懸濁状組成物が得られる。溶液中で粉碎する際の薬物添加濃度は薬物の性質や添加物等により異なるが、例えば、一般的には約0.01～60% (w/w)、好ましくは約0.1～60% (w/w)、より好ましくは約0.5～30% (w/w) の範囲である。薬物以外の添加物は必須ではないが、添加する場合には、例えば、湿式粉碎時の添加物量は薬物に対して、約0.1～300% (w/w)、好ましくは約0.1～80% (w/w)、より好ましくは約1～75% (w/w) の範囲で添加する。

【0083】より具体的には、例えば、次の製造法により調製が可能である。

(1) HER2阻害物質と安定化剤の混合物を容器駆動媒体ミルにより、室温で約10分～10時間、好ましくは約10分～5時間粉碎する。その後、水などの溶液に懸濁し、氷冷水中で超音波処理を行うことにより、HER2阻害物質の分散液を得る。さらに、分散液を高圧ホモジナイザーにて、通常約100～3000 bar（好ましくは約1000～2000 bar）、1～20回程度（好ましくは5～10回程度）処理することにより、本発明のHER2阻害物質の懸濁状組成物を得る。

(2) HER2 阻害物質および安定化剤の混合物に水を加えた後、氷冷水中で超音波処理を行うことにより、HER2 阻害物質の分散液を得る。さらに、分散液を高圧ホモジナイザーにて、通常約 100~3000 bar (好ましくは約 1000~2000 bar)、1~20 回程度 (好ましくは 5~10 回程度) 処理することにより、本発明の HER2 阻害物質の懸濁状組成物を得る。

(3) HER2 阻害物質および安定化剤の混合物に水を加えた後、氷冷水中で超音波処理を行うことにより、HER2 阻害物質の分散液を得る。得られた分散液にステンレス製の粉碎媒体を加え、通常約 1 時間~10 日間、室温で振盪することにより、本発明の HER2 阻害物質の懸濁状組成物を得る。

(4) HER2 阻害物質および安定化剤の混合物に水を加えた後、氷冷水中で超音波処理を行うことにより、HER2 阻害物質の分散液を得る。得られた分散液にステンレス製粉碎媒体を加え、通常約 1 時間~10 日間、室温で振盪する。振盪処理後、さらに高圧ホモジナイザーにて、通常約 100~3000 bar (好ましくは約 1000~2000 bar)、1~20 回程度 (好ましくは 5~10 回程度) 処理することにより、本発明の HER2 阻害物質の懸濁状組成物を得る。上記の方法で得られた本発明の HER2 阻害物質の懸濁状組成物は、製剤化に汎用される手法により粉末化できる。粉末化には、例えば、スプレードライヤー (例えば ヤマト科学 GS-31R)、凍結乾燥、噴霧造粒やノンバレル粒子へのスプレーコーティングなどの手段を用いることができる。得られた粉末は、必要であれば、さらに真空乾燥することもできる。また懸濁状組成物を粉末化する際には、必要であれば、凝集防止や安定性向上などの目的で製剤的に利用できる各種添加剤を添加することができる。凝集防止や安定性向上の目的で添加する製剤添加物としては、例えば、マンニトール、トレハロースなどの糖・糖アルコール類やヒドロキシプロピルセルロースなどのコーティング剤があげられる。シュガーエステル、ラウリル硫酸ナトリウムなどの界面活性剤などを凝集防止剤として添加することもできる。

【0084】本発明中の組成物は、また、再析出法 (nano-precipitation) によっても調製が可能であり、公知の方法、例えば本発明の HER2 阻害物質を塩化メチレンなどの揮発除去可能な溶媒に溶解後、結晶析出速度を制御しながら溶液中 (例えば水溶液中) で再結晶化させる方法によっても得ることができる。さらに、ポリマーなどの基剤と HER2 阻害物質 (この場合の HER2 阻害物質は結晶状態、非晶質状態のいずれの状態であっても良く、結晶と非晶質の混合状態であっても良い) を混合させ、溶媒蒸気等により処理することにより基剤中に微細な結晶微粒子の分散体として得ることもできる。さらに、本発明の組成物は、固形状製剤の場合には賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤などを、

液状製剤の場合には溶剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などを結晶化の過程において含有していてもよい。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を結晶化の過程において含有させることもできる。これら添加剤の具体例は後述する。再析出法においては、必要に応じて安定化剤の共存下で、HER2 阻害物質を溶解した溶媒を水 (あるいは水溶液) 中に分散後、脱溶媒することにより本発明の組成物を得ることができる。調製に用いられる揮発除去可能な溶媒は HER2 阻害物質を溶解できるものであれば特に限定されないが、例えば、塩化メチレン、酢酸エチルなどの水非混和性溶媒、アセトン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの水混和性溶媒が好ましい。HER2 阻害物質を溶解した溶媒を、必要に応じて安定化剤の共存下で、水あるいは塩を含む水溶液中に滴下後、マグネティックスターラーや Ultra-Turrax T-25 (Ika) などの攪拌機、VP-25 (TITEC) などの超音波粉碎器、Micron Lab 40 (APV Homogenizer) などの高圧ホモジナイザーなどにより攪拌する。薬物の溶剤として用いた溶媒は減圧あるいは加熱により除去することができ、例えばロータリエバポレーターなどが用いられる。また、スプレードライヤーや凍結乾燥機により溶媒を除去し、乾燥粉末として結晶微粒子を得ることも可能である。さらに超臨界状態の炭酸ガス等を利用し脱溶媒を実施することも可能である。

【0085】本発明の組成物は、基剤となるポリマー等の製剤添加物と薬物をあらかじめ混合させた後、例えば、溶媒蒸気にて処理することにより微細な結晶微粒子の分散体として得ることもできる。製剤添加物と混合した状態の HER2 阻害物質は結晶状態、非晶質化状態のいずれの状態でも存在していても良く、両者の混合状態であっても良い。基剤となる添加物は、親水性重合体、界面活性剤、易水溶性シクロデキストリン誘導体等の安定化剤であっても良いが、先述の賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などであっても良い。本発明の医薬品組成物は、一般的な媒体ミルや高圧ホモジナイザーを用いた粉碎操作、析出速度を制御しながら再結晶化させる再析出操作によっても調製可能であるが、より好ましくは、例えばマイクロス (奈良機械製作所) のような圧密せん断ミルを用いて調製できる。この種の粉碎機は、高速に回転する多数枚のローラー (あるいは粉碎用リング) とミル内壁の間に試料物質粒子を挟み込み、圧縮・せん断作用によって粉碎を実施する粉碎機であり、ローラー (あるいは粉碎用リング) とミル内壁との接触面積を増やして粉碎効率を高めている。再析出操作による結晶微粒子調製には人体に有害な溶剤の使用が一般的であり、調製した微粒子中にこれら有害な溶剤が残留する可能性がある。また、結晶析出の制御が難しく、微粒子の長期保存が困難であるとの問題

点もあるため、より簡便には媒体ミルや高圧ホモジナイザーを用いた粉碎による調製法が実施される。一般的な媒体ミルでは、媒体が破碎粒子に衝突する際の衝撃力およびせん断力により粒子の破壊が行われる。従って、粉碎効率を高めるためには、より高密度で、より小さな媒体を、より高速で運動させることが求められるが、より小さな媒体を用いることにより媒体と試料の分離や媒体の洗浄操作がより煩雑となることが予想される。また、粉碎期間がしばしば長期に渡ることがあり(USP 514568 4, 1992)、微生物発生等の問題にも気を配らなくてはならない。一方高圧ホモジナイザーを用いた微粒子法では、試料中への異物混入が低く抑えられるとの利点がある半面、対照化合物が硬い結晶粒子の場合には、単独使用では十分に微細化された粒子が得られなかったり、粉碎処理(パス回数)を多数回実施する必要があったりと実用的でないケースもある(USP 6177103, 2001)。圧密せん断ミルにおいては、高速に公転・自転する多数枚の粉碎ローラー(あるいは粉碎リング等)が産み出す遠心力により粉碎粒子に大きな圧縮力、せん断力が与えられる。こうした大きな圧縮力等により粉碎粒子を“すりつぶす”ことにより圧密せん断ミルにおいては従来の粉碎機に比較して1/6から1/30の処理時間でサブミクロン領域までの微粒子化が達成できる。また、圧密せん断ミルを用いた湿式粉碎法では、ボールやビーズなど粉碎媒体を機械的に流動化させる媒体ミルや高圧ホモジナイザーを用いる粉碎法と比較して、高濃度の懸濁液(スラリー)まで比較的短時間に粉碎でき、より効率的に平均粒子サイズ1μm以下の結晶微粒子を得ることができる。さらに、粉碎機の構造上分解洗浄等の操作が容易であり、微生物発生の可能性も低い。

【0086】HER2阻害物質(例えば、化合物(1)もしくはその塩またはそのプロドラッグ)は、チロシンキナーゼ阻害作用を有するので、本発明のHER2阻害物質またはその組成物は、哺乳動物におけるチロシンキナーゼ依存性疾患の予防または治療に用いることができる。チロシンキナーゼ依存性疾患には、異常なチロシンキナーゼ酵素活性による細胞増殖亢進性の疾患が含まれる。さらに、HER2阻害物質は、HER2チロシンキナーゼを特異的に阻害するため、本発明のHER2阻害物質またはその組成物は、HER2を発現している癌の増殖を抑制する治療剤として、または、ホルモン依存性癌のホルモン非依存性癌への移行を防ぐ予防剤としても有用である。すなわち、本発明のHER2阻害物質またはその組成物は、種々の癌(なかでも乳癌、前立腺癌、

膵癌、胃癌)、アテローム性動脈硬化症、血管新生(例、固形癌および肉腫の成長にともなう血管新生、腫瘍の転移にともなう血管新生、および糖尿病性網膜症にともなう血管新生など)、ウイルス性疾患(HIV感染など)などの異常な細胞増殖による疾患に対する安全な予防または治療剤として用いることができる。チロシン

キナーゼ依存性疾患にはさらに、異常なチロシンキナーゼ酵素活性に関連する心臓血管疾患が含まれる。従って、本発明の結晶微粒子製剤は、再狭窄のような心臓血管疾患に対する予防または治療剤として用いることもできる。本発明のHER2阻害物質またはその組成物は、癌、例えば乳癌、前立腺癌、膵癌および胃癌などの予防・治療のための抗癌剤として有用である。

【0087】本発明のHER2阻害物質またはその組成物は、毒性が低く、そのまま医薬として、または自体公知の薬学的に許容しうる担体などと混合して哺乳動物(例、ヒト、ウマ、ウシ、犬、猫、ラット、マウス、ウサギ、ブタ、サル等)に対して医薬組成物として用いることができる。また、本発明の組成物の中に、本発明のHER2阻害物質とともに他の活性成分、例えば下記のホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤などを含有させてもよい。

【0088】本発明のHER2阻害物質またはその組成物を医薬として、ヒト等の哺乳動物に投与するにあたっては、薬学的に許容される担体と配合し、例えば、錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、顆粒剤、坐剤、ベレットなどの固形状製剤として、あるいは懸濁剤、シロップ剤、注射剤などの液状製剤として、経口または非経口的に投与することができる。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用されている各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形状製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、コーティング剤;液状製剤における溶剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。コーティング剤の好適な例としては、親水性の高分子重合体などが一般に用いられ、なかでも上記のヒドロキシアルキルセルロースやアルキルセルロースなどのセルロース誘導体などの水溶性重合体、腸溶性重合体、胃溶性重合体などが好ましく用いられる。また、これらの親水性重合体は、2種類以上混合して使用しても良い。腸溶性重合体としては、例えば、ヒドロキシ

ロビルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート；ヒドロキシブロビルメチルセルロースアセテートサクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートサクシネート；カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース；酢酸フタル酸セルロース；メタアクリル酸コポリマーL-100-55等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸の共重合体；メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS等のメタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸の共重合体などが用いられる。胃溶性重合体としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどが用いられる。その他、メタアクリル酸コポリマーRL、メタアクリル酸コポリマーRS等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸メチルの少量の4級アンモニウムグループを含む共重合体、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン、ゼラチン、キトサンといった親水性重合体がいられる。溶剤の好適な例としては、例えばエチルアルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0089】本発明のHER2阻害物質またはその組成物の投与量は、投与ルート、症状等によって異なるが、例えば乳癌、前立腺癌を持つ患者（体重40～80kg）に抗癌剤として経口投与する場合、例えば1日0.5～100mg/kg体重、好ましくは1日1～50mg/kg体重、さらに好ましくは1日1～25mg/kg体重である。この量を1日1回または2～3回に分けて投与することができる。

【0090】また、本発明の組成物は、他のホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤、または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤などと同時に同一対象に投与することができ、また時間差をおいて同一対象に投与することができる。該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジェチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシprogesteron、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレ

ノール、ゲストリノン、メバルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ビル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユーブプロレリンなど）、ドロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミドなど）、5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アピラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾールなど）などが挙げられる。

【0091】該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インブロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ビボプロマン、エトグルシド、カルボブラチン、シスブラチン、ミボブラチン、ネダブラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンシチマラー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタピン、シタラピン、シタラピンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフルなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリピン、エミテフル、フルダラピン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ベントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチンなどが挙げられる。「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシン

C、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ベプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ビラルビシン、塩酸エビルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンなどが挙げられる。「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、バクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

【0092】該「免疫療法剤(BRM)」としては、例えば、ビシパニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムバルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが挙げられる。該「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における、「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、EGF、ハレグリン(HER2リガンド)など〕、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF(insulin-like growth factor)-1、IGF-2など〕、(3)FGF(fibroblast growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF(keratinocyte growth factor)、FGF-10など〕、(4)その他の細胞増殖因子〔例、CSF(colony stimulating factor)、EPO(erythropoietin)、IL-2(interleukin-2)、NGF(nerve growth factor)、PDGF(platelet-derived growth factor)、TGF $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ )、HGF(hepatocyte growth factor)、VEGF(vascular endothelial growth factor)など〕などがあげられる。該「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体(HER2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2などがあげられる。該「細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤」としては、ハーセプチン(HER2レセプター抗体)などがあげられる。上記の薬剤の他に、L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトボルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトボルフィリン・ナトリウム、ト

ポイソメラーゼI阻害薬(例、イリノテカン、トポテカンなど)、トポイソメラーゼII阻害薬(例えば、ソブゾキサンなど)、分化誘導剤(例、レチノイド、ビタミンD類など)、血管新生阻害薬、 $\alpha$ -ブロッカー(例、塩酸タムスロシンなど)なども用いることができる。本発明の医薬組成物におけるこれら他の薬物の含有量は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、製剤全量に対して、通常0~95%(w/w)である。

【0093】

【実施例】以下に参考例、実施例および試験例を挙げ、本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。参考例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、TLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLCの観察においては、TLCプレートとしてメルク社製のキーゼルゲル60F<sub>254</sub>プレートを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは、同じくメルク社製のキーゼルゲル60F<sub>254</sub>(70~230メッシュ)を用いた。NMRスペクトルは、プロトンNMRを示し、内部標準としてテトラメチルシランを用いてVARIAN Gemini-200(200MHz型スペクトロメーター)で測定し、 $\delta$ 値をppmで表した。参考例で用いる略号は、次のような意義を有する。

s : シングレット

br : ブロード(幅広い)

d : ダブルレット

t : トリプレット

30 q : クワルテット

dd : ダブルダブルレット

dt : ダブルトリプレット

m : マルチプレット

J : カップリング定数

Hz : ヘルツ

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

THF : テトラヒドロフラン

【0094】参考例A1

4-クロロメチル-2-[ (E)-2-(4-メチルフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール

40 (i) (E)-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペナミド

4-メチル桂皮酸(15.19g)のTHF(100mL)溶液にDMF(5滴)を加え、氷冷下、塩化オキサリル(9.6mL)を加え、室温で2時間攪拌した。塩化オキサリル(4.0mL)を追加し、さらに室温で1時間攪拌後、濃縮乾固した。残留物を酢酸エチル(50mL)に溶解し、氷冷下25%アンモニア水(50mL)-酢酸エチル(20mL)混液に滴下した。水層を塩析し、有機層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。析出物をヘキサンおよびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (11.63 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 5.56 (2H, brs), 6.41 (1H, d,  $J=15.8$ ), 7.18 (2H, d,  $J=8.0$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.0$ ), 7.62 (1H, d,  $J=15.8$ ).

IR (KBr): 1671, 1601, 1518, 1397, 1254, 1123, 990, 816  $\text{cm}^{-1}$ .

(ii) 4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール(E)-3-(4-メチルフェニル)-2-プロペナミド(8.06 g)および1,3-ジクロロアセトン(6.98 g)をトルエン(50 mL)中3時間還流した。冷後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: ヘキサン=1:4)に付して精製し、標題化合物(8.44 g)を白色粉末結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 4.54 (2H, s), 6.87 (1H, d,  $J=16.2$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.2$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.2$ ), 7.52 (1H, d,  $J=16.2$ ), 7.62 (1H, s).

IR (KBr): 1642, 1607, 1591, 1537, 1345, 1267, 976, 943, 810  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0095] 参考例A2

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール

4-フルオロ桂皮酸(25 g)をジクロロメタン(300 mL)に懸濁し、氷冷・攪拌下、DMF(0.5 mL)、ついで塩化オキサリル(15.36 mL)を滴下し、3時間同温度を保ち、徐々に室温に戻した。減圧下、溶媒を留去して残留物を酢酸エチル(100 mL)に溶解した。本溶液を、氷冷した25%アンモニア水(250 mL)および酢酸エチル(52.5 mL)の混合溶液に滴下した。反応液を酢酸エチル(400 mL×2)で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、析出結晶を濾取・乾燥し、(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミド(24.4 g)を得た。得られた

(E)-3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペナミド(17.55 g)および1,3-ジクロロアセトン(12.85 g)を130℃で熔融し、1.5時間かきまぜた。室温に戻して酢酸エチルで抽出し、氷水、飽和

重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(溶出液: ジエチルエーテル: ヘキサン=1:9→3:17)に付して精製し、標題化合物(10.5 g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.54 (2H, s), 6.84 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47-7.55 (3H, m), 7.63 (1H, s).

IR (KBr): 3173, 3133, 3063, 3040, 1645, 1601, 1591, 1537, 1508, 1435, 1416, 1350, 1275, 1233, 1167, 1101, 999  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0096] 参考例A3

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール

(i) (E)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペナミド4-トリフルオロメチル桂皮酸(19.4 g)、DMF(6滴)のTHF(100 mL)懸濁液に0℃で塩化オキサリル(11.7 mL)を滴下し、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル(60 mL)に溶解し、25%アンモニア水-酢酸エチル(5:1, 120 mL)に注いだ。水層を塩析後、酢酸エチル-THF(12:1)混液(650 mL)、酢酸エチル(100 mL×2)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、標題化合物(18.0 g)を無色板状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.58 (2H, brs), 6.53 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 7.63-7.72 (5H, m).

IR (KBr): 3326, 3167, 1686, 1636, 1617, 1404, 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

[0097] (ii) 4-クロロメチル-2-[(E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール

(E)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペナミド(17.9 g)、1,3-ジクロロアセトン(14.8 g)のトルエン溶液(83 mL)溶液をディーン・スターク(Dean-Stark)装置を用いて9時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液、ヘキサン: 酢酸メチル=6:1→5:1)で精製し、標題化合物(15.1 g)を無色針状結晶として得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.55 (2 H, d,  $J = 0.8$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.64-7.68 (5H, m).  
IR (KBr): 1350, 1325, 1170, 1136, 1113, 1071, 959, 826, 727, 708  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0098】参考例A4

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール(E)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-プロペナミド(9.16g)、1,3-ジクロロアセトン(7.62g)を用いて参考例A1-(ii)と同様の反応を行い、標題化合物(6.31g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.55 (2 H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J = 16.8$ ), 7.45-7.7 (3H, m).

## 【0099】参考例A5

4-クロロメチル-2-[(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール(E)-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-プロペナミド(9.0g)および1,3-ジクロロアセトン(7.49g)を用いて参考例A1-(ii)と同様の反応を行い、標題化合物(7.18g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.55 (2H, s), 6.85-7.0 (2H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.55-7.7 (1H, m), 7.66 (1H, s).

## 【0100】参考例A6

3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール

3,4-ジヒドロキシブチロニトリル(30.33g)を無水メタノール(12.2mL)に溶解し、氷冷・攪拌下、5.12規定塩化水素エーテル溶液(62mL)を5℃以下で加えた。同温度で35時間攪拌すると二層の溶液が得られた。上層を除き、下層を無水メタノール(45mL)に溶解した。アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(31.5g)の無水メタノール(45mL)溶液を氷冷・攪拌下、20℃以下で加え、27時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残留物に水(57mL)と濃塩酸(142mL)を加えて室温で2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残留物に炭酸カリウム水溶液を加えpH10に調整後、再度溶媒を留去した。残渣をエタノール(500mL)で抽出し、濃縮乾固した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、イ

オン交換樹脂(アンバーリスト15)で脱塩処理し、標題化合物(13.16g)を淡褐色結晶として得た。  
mp 98-100℃.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 2.60 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz, 14.8 Hz), 2.80 (1H, dd,  $J = 5.0$  Hz, 14.8 Hz), 3.28 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz, 10.2 Hz), 3.35 (1H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 10.2 Hz), 3.72-3.85 (1H, m), 6.88 (2H, s).

IR (KBr): 3167, 3094, 2928, 2656, 1559, 1456, 1416, 1379, 1327, 1291, 1275, 1242, 1202, 1152, 1111, 1092, 1044  $\text{cm}^{-1}$ .

## 【0101】参考例A7

(2R)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール  
(i) (2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール

1-トリチルイミダゾール(3.10g)のTHF溶液(80mL)にアルゴン雰囲気中、氷冷下、n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、6.9mL)を滴下した。同温度で30分間攪拌後、(R)-2-[(ベンジルオキシ)メチル]オキシラン(1.52mL)を加えた。氷冷下で1.5時間、室温で1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: ヘキサン=1:1)に付して精製し、標題化合物(1.402g)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.06 (2H, dd,  $J = 2.8$  Hz, 18.0 Hz), 3.08 (1H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 9.8 Hz), 3.21 (1H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 9.8 Hz), 3.55-3.7 (1H, m), 4.36 (2H, s), 6.73 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.0-7.4 (20H, m).

【0102】(ii) (2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール

(2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール(1.40g)のアセトン(8mL)溶液に1規定塩酸(8mL)を加え、50℃で1時間攪拌した。1規定塩酸(8mL)を追加し、さらに50℃で2時間攪拌し

た。反応液を濃縮して水を加え、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を重曹水で中和後、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：酢酸エチル：メタノール=10：1）に付して精製し、標題化合物（424mg）を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.85 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 15.6 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 15.6 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 7.0 Hz, 9.5 Hz), 3.52 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 9.5 Hz), 4.1-4.3 (1H, m), 4.55 (2H, s), 6.94 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m).

【0103】(iii) (2R)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール (2R)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール (424mg) のメタノール (10mL) 溶液に10%パラジウム炭素 (50%含水, 85mg) を加え、水素雰囲気下、50-60℃で2日間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮し、標題化合物 (254mg) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.58 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 14.6 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 14.6 Hz), 3.17 (1H, d, J = 5.2 Hz), 3.2-3.3 (1H, m), 3.7-3.85 (1H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 4.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.76 (1H, brs), 6.95 (1H, brs).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 2.5° (C = 1.0, メタノール)

【0104】参考例A8

(2S)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール

(i) (3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-(トリメチルシリルオキシ)ブチロニトリル

(2S)-2-[(ベンジルオキシ)メチル]オキシラン (6.57g) とトリメチルシランカルボニトリル (5.0g) の混合液にシアン化カリウム (26mg) と18-クラウン-6 (106mg) を加えてアルゴン

雰囲気下、135℃で75分間還流した。冷後、減圧蒸留に付し、標題化合物 (7.42g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.15 (9H, s), 2.52 (1H, dd, J = 6.6 Hz, 16.6 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 16.6 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 9.6 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 9.6 Hz), 4.01-4.14 (1H, m), 4.52 (2H, s), 7.26-7.44 (5H, m).

IR (neat): 3065, 3032, 2957, 2903, 2865, 2251, 1607, 1588, 1497, 1454, 1416, 1366, 1254, 1209, 1117, 1001 cm<sup>-1</sup>.

【0105】(ii) (3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチロニトリル (3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-[(トリメチルシリル)オキシ]ブチロニトリル (7.41g) をテトラヒドロフラン (28.2mL) に溶解し、氷冷攪拌下、1M-テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (28.2mL) を加えて1.5時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (4.58g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.56 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 16.8 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 4.6 Hz, 16.8 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 6.2 Hz, 9.8 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 5.4 Hz, 9.8 Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 5.52 (2H, d, J = 5.2 Hz), 7.25-7.40 (5H, m).

IR (neat): 3600-3200, 3065, 3032, 2867, 2253, 1605, 1586, 1497, 1454, 1416, 1364, 1308, 1254, 1208, 1101, 1078 cm<sup>-1</sup>.

【0106】(iii) (2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール (3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチロニトリル (6.51g), 5.12規定塩化水素エーテル溶液 (7.0mL), アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (3.58g) を用いて参考例6と同様の反応を行い、標題化合物 (2.22g) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 15.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 15.4 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 9.4 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 9.4 Hz), 4.11-4.23 (1H, m), 4.54 (2H, s), 6.91 (2H, s), 7.27 (5H, m).

IR (neat): 3600-3200, 3065, 3032, 2867, 2253, 1605, 1586, 1497, 1454, 1416, 1364, 1308, 1254, 1208, 1101, 1078 cm<sup>-1</sup>.

【0107】(iii) (2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール (3S)-4-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシブチロニトリル (6.51g), 5.12規定塩化水素エーテル溶液 (7.0mL), アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (3.58g) を用いて参考例6と同様の反応を行い、標題化合物 (2.22g) を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.84 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 15.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 3.6 Hz, 15.4 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 6.8 Hz, 9.4 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 4.4 Hz, 9.4 Hz), 4.11-4.23 (1H, m), 4.54 (2H, s), 6.91 (2H, s), 7.27 (5H, m).



m).

IR (neat): 3400-3140, 3065, 3032, 2903, 2865, 1601, 1557, 1495, 1454, 1427, 1366, 1312, 1206, 1101, 1028 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{25} = -2.3^\circ$  (C = 1.04, メタノール)

[0107] (iv) (2S)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール (2S)-1-(ベンジルオキシ)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-2-プロパノール (1.725 g) をエタノール (30 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (1.04 g) を加え、60℃、5気圧の水素雰囲気下、24時間激しく攪拌した。触媒を濾去し、溶媒留去後の残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製すると標題化合物 (0.945 g) が得られた。本品のスペクトルデータ (<sup>1</sup>H-NMR、IR) は参考例6の化合物と一致した。

[0108] 参考例A9

(i) 4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ブテン-1-オール  
アルゴン雰囲気下、3-ヒドロキシプロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.02 g) を脱水THF (30 mL) に懸濁し、60%油性水素化ナトリウム (0.4 g) を加えて、3時間還流した。反応液に4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (2.12 g) の脱水THF溶液 (7 mL) を滴下し、67時間還流した。冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (溶出液: ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1→4:1) に付して精製し、題記化合物 (1.76 g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.46 (0.8 H, dq, J=1.4 Hz, 6.2 Hz), 2.61 (1.2 H, dq, J=1.6 Hz, 6.4 Hz), 3.71-3.78 (2H, m), 5.06 (1.2 H, s), 5.07 (1.8 H, s), 5.59 (0.6 H, dt, J=7.2 Hz, 11.6 Hz), 6.07 (0.4 H, dt, J=7.2 Hz, 15.8 Hz), 6.45 (0.4 H, d, J=15.8 Hz), 6.52 (0.6 H, d, J=11.6 Hz), 6.89-6.98 (2H, m), 7.22-7.46 (7H, m).

IR (KBr): 3279, 3063, 3036, 3011, 2911, 2867, 1607, 1574, 1510, 1470, 1454, 1383, 1302, 1250, 1177, 1117, 1053, 1017 cm<sup>-1</sup>.

[0109] (ii) 4-(4-ヒドロキシブチル) フェノール

4-(4-ベンジルオキシフェニル)-3-ブテン-1-オール (1.70 g) をメタノール-THF混液 (1:1, 20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.17 g) を添加後、水素雰囲気下、1.5時間激しくかきまぜた。触媒をろ去して、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物 (1.1 g) を無色結晶性粉末として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.76 (4H, m), 2.57 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.67 (2H, t, J=6.2 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.03 (2H, d, J=8.4 Hz).

IR (KBr): 3500-3100, 3025, 2940, 2859, 1615, 1597, 1514, 1456, 1362, 1240, 1173, 1107, 1055, 1024 cm<sup>-1</sup>.

[0110] (iii) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-ブタノール

アルゴン雰囲気下、4-(4-ヒドロキシブチル) フェノール (9.43 g)、65%油性水素化ナトリウム (2.4 g) に乾燥DMF (115 mL) を加え15時間かきまぜた。次いで氷冷攪拌下、ベンジルブロミド (9.87 g) の乾燥ジメチルホルムアミド (29.5 mL) 溶液を滴下し同温度で2時間かきまぜた。反応液に、氷水および1規定硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物 (10.67 g) を無色結晶性粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.34-1.64 (4H, m), 2.50 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.39 (2H, dt, J=5.2 Hz, 6.4 Hz), 4.34 (1H, t, J=5.2 Hz), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.28-7.47 (5H, m).

IR (KBr): 3500-3200, 3048, 3036, 2928, 2907, 2868, 2840, 1615, 1582, 1514, 1472, 1454, 1379, 1360, 1298, 1285, 1250, 1175, 1119, 1063, 1012 cm<sup>-1</sup>.

[0111] (iv) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ブチル メタンスルホナート

4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブタノール (10 g) の酢酸エチル (390 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (8.16 mL) 及びメタンスルホニルクロリド (4.53 mL) を滴下した。同温度で30分、室温で1時間攪拌した後、氷水と飽和食塩水で洗浄した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去すると標題化合物(14g)が油状物として得られた。本品は精製する事なく次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64-1.86 (4H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.98 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 6.91 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m).

IR (neat): 3063, 3031, 2940, 2865, 1611, 1584, 1512, 1456, 1354, 1337, 1240, 1175, 1115, 1015  $\text{cm}^{-1}$ .

[0112] (v) ベンジル 4-(4-ヨードブチル)フェニル エーテル

ヨウ化ナトリウム(29.25g)をアセトン(195mL)に溶解し、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ブチルメタンスルホナート(13g)を加えて、80°Cで1.5時間還流した。冷後、溶媒を留去し、残留物に酢酸エチル(750mL)を加え、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去すると標題化合物(14.29g)が油状物として得られた。本品は精製する事なく次の工程に用いた。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63-1.93 (4H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.19 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.47 (5H, m).

IR (neat): 3063, 3031, 2932, 2857, 1611, 1582, 1510, 1454, 1381, 1298, 1238, 1175, 1121, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

[0113] (vi) 1-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾールベンジル 4-(4-ヨードブチル)フェニル エーテル(1.1g)、1H-1,2,3-トリアゾール(0.31g)、炭酸カリウム(0.622g)をDMF(7.5mL)に懸濁して、70°Cで26.5時間かきまぜた。冷後、反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:3)に付し、標題化合物(0.391g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61 (2H, quintet,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 1.93 (2H, quintet,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.59 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.39 (2H,

t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.04 (2H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30-7.48 (5H, m), 7.49 (1H, s), 7.69 (1H, s).

IR (KBr): 3106, 3034, 2940, 2861, 1611, 1582, 1512, 1454, 1387, 1298, 1244, 1177, 1113, 1080, 1040, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

[0114] (vii) 4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール 1-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール(0.38g)をメタノール(7.6mL)に溶解して、10%-パラジウム炭素(0.1g)を添加し、水素雰囲気下、14時間激しくかきまぜた。触媒を濾去して、濾液を減圧下、濃縮乾固し、標題化合物(0.268g)を結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (2H, quintet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.93 (2H, quintet,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.40 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.79 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.71 (1H, s). IR (KBr): 3148, 3129, 3017, 2946, 2861, 2814, 1615, 1593, 1514, 1462, 1381, 1269, 1242, 1225, 1123, 1078  $\text{cm}^{-1}$ .

[0115] 参考例A10

4-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール

ベンジル 4-(3-ヨードプロピル)フェニル エーテル(2.47g)、1H-1,2,3-トリアゾール(629mg)、炭酸カリウム(1.26g)をDMF(17.5mL)に懸濁して、70°Cで18.5時間かきまぜた。室温に戻し、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:3)に付して精製を行い1-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1H-1,2,3-トリアゾール(856mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (2H, quintet,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.60 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.10 (2H,

65

d,  $J=8.8$  Hz), 7.30-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, s).

IR (KBr): 3100, 3030, 2960, 2926, 2860, 1613, 1585, 1514, 1454, 1383, 1298, 1250, 1215, 1177, 1115, 1082, 1044, 1028, 1019  $\text{cm}^{-1}$ .

【0116】1-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1H-1,2,3-トリアゾール(850mg)をメタノール(29mL)に溶解して、10%-パラジウム炭素(0.1g)を添加し、水素雰囲気下、13時間激しくかきまぜた。触媒を濾去して、濾液を減圧下、濃縮乾固し、標題化合物(600mg)を結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (2H, quintet,  $J=7.0$  Hz), 2.56 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.38 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.87 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (1H, s), 7.74 (1H, s).

IR (KBr): 3127, 3100, 3015, 2932, 1615, 1595, 1516, 1456, 1373, 1244, 1223, 1175, 1121, 1080, 1038  $\text{cm}^{-1}$ .

【0117】参考例A11

3-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール

(i) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-1-プロパノール

アルゴン気流下、3-ベンジルオキシベンズアルデヒド(21.3g)とジエチルホスホ酢酸エチル(23.6g)を乾燥DMF(250mL)に懸濁させた。氷冷・攪拌下、65%油性水素化ナトリウム(3.88g)を少量ずつ添加し、添加終了後、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去すると(E)-3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-プロペン酸エチルの粗生成物33.15gが油状物として得られた。本品をエタノール(406mL)に溶解し、エチレンジアミンで処理した5%パラジウム炭素[Pd-C(en), 2.7g]を加え、水素雰囲気下、激しく攪拌した。水素(1.75L)を消費させて水素添加を終了し、触媒を濾去した。減圧下、溶媒を留去し、残渣を脱水THF(120mL)に溶解した。本溶液を氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(4.61g)を懸濁させた脱水THF(120mL)混液に滴下した。氷冷下で1.5時間、さら

66

に室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に加え、酸性に調整後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(14.39g)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-1.96 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 5.05 (2H, s), 6.77-6.87 (3H, m), 7.20 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 7.28-7.48 (5H, m).

IR (neat): 3330, 3063, 3032, 2940, 2867, 1599, 1582, 1487, 1453, 1381, 1314, 1258, 1155, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

【0118】(ii) 3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル メタンスルホナート

3-(3-ベンジルオキシフェニル)プロパノール(13.5g)、トリエチルアミン(8.16mL)およびメタンスルホンクロリド(4.53mL)を用いて、参考例A9-(iv)と同様の反応を行い、標題化合物(19.7g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.00-2.15 (2H, m), 2.73 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.98 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.77-6.88 (3H, m), 7.22 (1H, t,  $J=7.7$  Hz), 7.31-7.48 (5H, m).

IR (neat): 3032, 2940, 2870, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1354, 1260, 1175, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

【0119】(iii) ベンジル 3-(3-ヨードプロピル)フェニル エーテル

3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピルメタンスルホナート(19.7g)およびヨウ化ナトリウム(29.25g)を用いて参考例A9-(v)と同様の反応を行い標題化合物(18.4g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.11 (2H, quintet,  $J=7.3$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.16 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.78-6.87 (3H, m), 7.21 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m).

IR (neat): 3063, 3031, 2934, 2861, 1599, 1582, 1487, 1451, 1381, 1316, 125

67

8, 1213, 1155, 1080, 1028  
cm<sup>-1</sup>.

【0120】(iv) 1-[3-(3-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール

アルゴン雰囲気下、1H-1, 2, 3-トリアゾール (0.9 g) をDMF (20 mL) に溶解し、65%油性水素化ナトリウム (0.48 g) を添加した。30分攪拌後、ベンジル 3-(3-ヨードプロピル) フェニル エーテル (3.53 g) のDMF (5 mL) 溶液を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーに付し、標題化合物 (1.1 g) を無色結晶として得た。

mp 74-75 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.25 (2H, quintet, J=7.2 Hz), 2.63 (2H, t, J=7.3 Hz), 4.37 (2H, t, J=7.1 Hz), 5.05 (2H, s), 6.75-6.88 (3H, m), 7.23 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.31-7.47 (5H, m), 7.49 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=1.0 Hz).

IR (KBr): 3125, 3063, 3032, 2944, 2867, 1599, 1584, 1487, 1453, 1381, 1316, 1260, 1215, 1157, 1113, 1074, 1028 cm<sup>-1</sup>.

【0121】(v) 3-[3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール 1-[3-(3-ベンジルオキシフェニル)プロピル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール (0.937 g) のメタノール溶液 (32 mL) に10%-パラジウム炭素 (0.1 g) を添加し、水素雰囲気下、室温で8時間激しくかきまぜた。触媒をろ去して、ろ液を減圧下濃縮乾固し、標題化合物 (0.593 g) を無色結晶として得た。

mp 85-86 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.24 (2H, quintet, J=7.1 Hz), 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.38 (2H, t, J=7.1 Hz), 6.68-6.79 (3H, m), 6.96 (1H, s), 7.16 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.54 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.73 (1H, d, J=1.0 Hz).

IR (KBr): 3129, 3077, 3054, 2949, 2863, 2722, 2614, 1599, 1588, 1483, 1458, 1362, 1337, 1281, 1221, 1157, 1121, 1080, 1038

68

cm<sup>-1</sup>.

【0122】参考例A12

4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール

(i) 2-(1-[4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタノール

ベンジル 4-(4-ヨードブチル)フェニル エーテル (14.29 g)、2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール (13.1 g)、炭酸カリウム (5.39 g) をDMF (390 mL) 中、60°Cで16時間かきまぜた。冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した。減圧下、溶媒を留去し残留物をカラムクロマトグラフィー (溶出液、酢酸エチル:メタノール=19:1→9:1) に付して精製した。溶出物を酢酸エチル-メタノールから再結晶し、標題化合物 (10.99 g) を無色結晶として得た。

mp 75-77 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53-1.82 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.78 (2H, t, J=5.5 Hz), 3.81 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.03 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.04 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.93 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.34-7.47 (5H, m).  
IR (KBr): 3144, 3032, 2934, 2859, 1611, 1582, 1514, 1495, 1456, 1431, 1384, 1298, 1273, 1244, 1175, 1150, 1121, 1109, 1051, 1026 cm<sup>-1</sup>.

【0123】(ii) 4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール

2-(1-[4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタノール (10.67 g) および10%-パラジウム炭素 (1.6 g) を用いて、参考例A11-(v)と同様の反応を行い、標題化合物 (5.3 g) を得た。  
mp 118-119 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.80 (4H, m), 2.55 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.79 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.97 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.85-4.40 (1H, br), 6.77 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.80 (1H, s), 6.94 (1H, s),

69

6.96 (2H, d,  $J=8.4$  Hz).  
 IR (KBr): 3600-2400, 1615, 1593, 1516, 1489, 1456, 1373, 1252, 1171, 1150, 1125, 1103, 1055  $\text{cm}^{-1}$ .

[0124] 参考例A13

(i) 2-(1-{3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタノール

ベンジル 4-(3-ヨードプロピル)フェニルエーテル (5.28 g)、2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール (5.05 g) および炭酸カリウム (2.07 g) を用いて、参考例A12-(i) と同様の反応を行い、標題化合物 (2.78 g) を無色結晶として得た。  
 mp 80-82 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 (2H, quintet,  $J=7.4$  Hz), 2.58 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.74 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 3.82 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.01 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.05 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.94 (1H, s), 7.07 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.32-7.47 (5H, m).

IR (KBr): 3500-3100, 3110, 3063, 3032, 2934, 2865, 1611, 1584, 1512, 1495, 1454, 1381, 1298, 1240, 1177, 1152, 1121, 1057, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .

[0125] (ii) 4-{3-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル}フェノール

2-(1-{3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタノール (2.53 g) および10%パラジウム炭素 (0.38 g) を用いて、参考例A11-(v) と同様の反応を行い、標題化合物 (1.85 g) を無色結晶として得た。

mp 116-117 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.03 (2H, quintet,  $J=7.3$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.75 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.83 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.91 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

IR (KBr): 3500-3100, 3119, 50

70

2934, 2861, 1615, 1593, 1516, 1495, 1454, 1373, 1252, 1173, 1152, 1123, 1053  $\text{cm}^{-1}$ .

[0126] 参考例A14

3-{3-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル}フェノール

(i) 2-(1-{3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタノール

ベンジル 3-(3-ヨードプロピル)フェニルエーテル (3.53 g)、2-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール (1.46 g) および65%油性水素化ナトリウム (0.48 g) を用いて、参考例A11-(i) と同様の反応を行い、標題化合物 (2.66 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.05 (2H, quintet,  $J=7.3$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.73 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.02 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.06 (2H, s), 6.73-6.88 (3H, m), 6.82 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.23 (1H, t,  $J=8.2$  Hz), 7.31-7.48 (5H, m).

IR (neat): 3500-3100, 3067, 3034, 2938, 2867, 1599, 1584, 1524, 1491, 1453, 1381, 1316, 1260, 1155, 1119, 1053, 1026  $\text{cm}^{-1}$ .

[0127] (ii) 3-{3-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル}フェノール

2-(1-{3-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]プロピル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタノール (2.42 g) および10%パラジウム炭素 (0.24 g) を用いて、参考例A11-(v) と同様の反応を行い、標題化合物 (1.69 g) を無色結晶として得た。

mp 111-113 °C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.07 (2H, quintet,  $J=6.9$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.73 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.80 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.00 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 6.55-6.76 (3H, m), 6.86 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=1.4$  Hz), 7.15 (1H, t,  $J=7.8$  Hz).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-3100, 30

71

46, 2940, 2865, 2712, 260  
4, 1599, 1588, 1528, 148  
3, 1456, 1372, 1279, 125  
0, 1155, 1123, 1057.

【0128】参考例A15

3- {1- [4- (4-ヒドロキシフェニル) ブチル]  
-1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパン  
ジオール

(i) 3- {1- [4- (4-ベンジルオキシフェニ  
ル) ブチル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 10  
2-プロパンジオール

ベンジル 4- (4-ヨードブチル) フェニル エーテ  
ル (2.05g)、2- (2, 3-ジヒドロキシプロピ  
ル) イミダゾール (1.0g) および65%油性水素化  
ナトリウム (0.259g) を用いて、参考例A11-  
(iv) と同様の反応を行い、標題化合物 (1.23  
g) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52-1.83 (4  
H, m), 2.57 (2H, t, J=7.1Hz),  
2.78 (2H, d, J=5.2Hz), 2.79 20  
(1H, d, J=6.8Hz), 3.62 (1H, d  
d, J=4.8Hz, 11.2Hz), 3.74 (1  
H, dd, J=4.8Hz, 11.2Hz), 3.8  
2 (2H, t, J=7.1Hz), 4.12-4.2  
3 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.79  
(1H, d, J=1.4Hz), 6.90 (2H, d,  
J=8.6Hz), 6.91 (1H, d, J=1.4  
Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6Hz),  
7.30-7.47 (5H, m).

IR (KBr): 3500-3200, 3065, 30  
3030, 2932, 2861, 1611,  
1582, 1510, 1495, 1454, 1  
379, 1296, 1275, 1240, 11  
77, 1150, 1123, 1080, 102  
6 cm<sup>-1</sup>.

【0129】(ii) 3- {1- [4- (4-ヒドロキ  
シフェニル) ブチル] -1H-イミダゾール-2-イ  
ル} -1, 2-プロパンジオール

3- {1- [4- (4-ベンジルオキシフェニル) ブチ  
ル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロ  
パンジオール (1.22g) および10%パラジウム炭  
素 (0.18g) を用いて、参考例A11-(v) と同  
様の反応を行い、標題化合物 (0.918g) を無色結  
晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.50-  
1.80 (4H, m), 2.55 (2H, t, J=7.  
0Hz), 2.75 (1H, d, J=7.2Hz),  
2.76 (1H, d, J=5.6Hz), 3.49  
(1H, dd, J=5.4Hz, 11.6Hz),  
3.62 (1H, dd, J=4.2Hz, 11.6H 50

72

z), 3.84 (2H, t, J=7.0Hz),  
3.97-4.08 (1H, m), 6.75 (2H,  
d, J=8.6Hz), 6.80 (1H, d, J=  
1.4Hz), 6.89 (1H, d, J=1.4H  
z), 6.97 (2H, d, J=8.6Hz).  
IR (KBr): 3500-3100, 3011,  
2936, 2859, 1613, 1595,  
1516, 1489, 1456, 1372, 1  
360, 1252, 1171, 1150, 11  
25, 1101, 1030 cm<sup>-1</sup>.

【0130】参考例A16

(i) 3- {1- [3- (3-ベンジルオキシフェニ  
ル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -  
1, 2-プロパンジオール  
ベンジル 3- (3-ヨードプロピル) フェニル エー  
テル (1.98g)、2- (2, 3-ジヒドロキシプロ  
ピル) イミダゾール (1.0g) および65%油性水素  
化ナトリウム (0.259g) を用いて、参考例A11-  
(iv) と同様の反応を行い、標題化合物 (1.31  
g) を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (2H, qui  
ntet, J=7.3Hz), 2.60 (2H, t,  
J=7.3Hz), 2.73 (1H, d, J=4.8  
Hz), 2.74 (1H, d, J=7.2Hz),  
3.61 (1H, dd, J=4.8Hz, 11.2H  
z), 3.74 (1H, dd, J=4.8Hz, 1  
1.2Hz), 3.82 (2H, t, J=7.3H  
z), 4.12-4.23 (1H, m), 5.06  
(2H, s), 6.73-6.88 (3H, m),  
6.81 (1H, d, J=1.2Hz), 6.93  
(1H, d, J=1.2Hz), 7.23 (1H,  
t, J=8.4Hz), 7.31-7.48 (5H,  
m).

IR (neat): 3500-3200, 306  
3, 3032, 2934, 2865, 159  
9, 1584, 1526, 1489, 145  
4, 1381, 1316, 1260, 115  
5, 1123, 1082, 1028 cm<sup>-1</sup>.

【0131】(ii) 3- {1- [3- (3-ヒドロキ  
シフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イ  
ル} -1, 2-プロパンジオール

3- {1- [3- (3-ベンジルオキシフェニル) プロ  
ピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロ  
パンジオール (1.30g) および10%パラジウム炭  
素 (0.195g) を用いて、参考例A11-(v) と同  
様の反応を行い、標題化合物 (0.979g) を無  
色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.07  
(2H, quintet, J=7.4Hz), 2.5  
8 (2H, t, J=7.3Hz), 2.72 (1H,

73

d, J=6.8 Hz), 2.72 (1H, d, J=5.8 Hz), 3.50 (1H, dd, J=5.4 Hz, 11.4 Hz), 3.61 (1H, d, J=4.2 Hz, 11.4 Hz), 3.85 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.98-4.10 (1H, m), 6.60-6.74 (3H, m), 6.86 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.14 (1H, t, J=7.8 Hz).

IR (neat): 3500-3100, 3040, 2942, 2863, 1599, 1588, 1530, 1483, 1456, 1360, 1279, 1254, 1155, 1125, 1088, 1030 cm<sup>-1</sup>.

[0132] 参考例A17

2-[ (E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-4-[ [4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-1,3-オキサゾール

(i) 4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]-1-ブタノール

4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ブタノール

(1.99 g)のDMF (20 mL)溶液に、氷冷下60%油性水素化ナトリウム (528 mg)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]オキサゾール (3.37 g)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水、1規定塩酸を加えて、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (3.71 g)を無色結晶として得た。

mp 75-76 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.7 (4H, m), 2.60 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.66 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.02 (2H, s), 6.8-6.9 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.98 (1H, d, J=17.0 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=17.0 Hz), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 1613, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 968, 856 cm<sup>-1</sup>.

[0133] (ii) 2-[ (E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-4-[ [4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-1,3-オキサゾール

74

4-[4-[2-(E)-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]-1-ブタノール (3.47 g)のTHF (50 mL)溶液にトリエチルアミン (1.37 mL)を加え、氷冷下、塩化メタンスルホン (0.77 mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物にアセトン (100 mL)、ヨウ化ナトリウム (6.75 g)を加え、40-50 °Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮して水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液をチオ硫酸ナトリウム水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。析出物をろ取り、ジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (3.55 g)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.6-1.9 (4H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.8-7.2 (6H, m), 7.5-7.75 (4H, m).

IR (KBr): 1615, 1514, 1493, 1431, 1279, 1246, 1140, 966, 856 cm<sup>-1</sup>.

[0134] 参考例A18

2-[ (E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-4-[ [4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-1,3-オキサゾール

4-(4-ヒドロキシフェニル)-1-ブタノール

(4.99 g)および (E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-ブロモフェニル)エテニル]オキサゾール (7.43 g)を用いて、参考例A17-(i)と同様の反応を行い、4-[4-[2-(E)-[2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]-1-ブタノール (9.70 g)を得た。得られた化合物 (4.28 g)を用いて、参考例A17-(ii)と同様の反応を行い、標題化合物 (4.47 g)を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.95 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.20 (2H, t, J=6.8 Hz), 5.02 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=16.4 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J=16.4 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1H, s).

[0135] 参考例B1

[1-[4-[4-[ [2-[ (E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール

4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール(174mg)のDMF(4mL)溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム(35mg)を加え、室温で30分間攪拌した。氷冷下、

(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール(206mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取り、水洗した。ろ取物をTHF-酢酸エチル混液に溶かし、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物(281mg)を無色結晶として得た。

mp 154-155 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.7 (2H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.01 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.9-7.0 (1H, m), 7.19 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.5-7.7 (4H, m).

IR (KBr): 1640, 1607, 1530, 1514, 1464, 1339, 1256, 1211, 1053, 974, 810 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 72.44; H, 6.32; N, 13.52.

Found: C, 72.36; H, 6.49; N, 13.70.

#### [0136] 参考例B2

1-{4-[4-{2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メトキシ]フェニル}ブチル}-1H-1, 2, 3-トリアゾール

アルゴン雰囲気下、4-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール(218mg)および65%油性水素化ナトリウム(39mg)に、DMF(5mL)を加えて溶解した。氷冷攪拌下、4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール(250mg)を添加し、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: エタノール=24:1)に付して精製した後、酢酸エチルから再結晶を行い、標題化合物

(368mg)を無色結晶として得た。

mp 124-125 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62 (2H, quintet, J=7.0 Hz), 1.94 (2H, quintet, J=7.5 Hz), 2.61 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.40 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.01 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.46-7.57 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=1.0 Hz).

IR (KBr): 3420, 3160, 3120, 2940, 2924, 2865, 1644, 1599, 1584, 1532, 1512, 1466, 1435, 1400, 1337, 1302, 1248, 1229, 1211, 1177, 1161, 1113, 1076, 1049, 1030 cm<sup>-1</sup>.

Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F: C, 68.88; H, 5.55; N, 13.39.

Found: C, 68.70; H, 5.55; N, 13.49.

#### [0137] 参考例B3

1-{3-[3-{2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール-4-イル}メトキシ]フェニル}プロピル}-1H-1, 2, 3-トリアゾール  
3-[3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール(208mg)、65%油性水素化ナトリウム(39mg)および4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-1, 3-オキサゾール(250mg)を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物(366mg)を得た。

mp 105-106 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.26 (2H, quintet, J=7.2 Hz), 2.64 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.39 (2H, t, J=7.0 Hz), 5.03 (2H, s), 6.78-6.89 (3H, m), 6.86 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.09 (2H, t, J=8.6 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.47-7.54 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s).

IR (KBr): 3110, 3050, 2955, 2870, 1642, 1601, 1586, 1532, 1507, 1489, 146



77

0, 1453, 1337, 1310, 127  
3, 1240, 1213, 1177, 115  
9, 1113, 1097, 1080, 1065  
cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F:  
C, 68.30; H, 5.23; N, 13.85.  
Found: C, 68.22; H, 5.04; N, 14.00.

## 【0138】参考例B4

1-(4-{4-[(2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}ブチル)-1H-1,2,3-トリアゾール  
4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール(152mg)、65%油性水素化ナトリウム(28mg)および4-(クロロメチル)-2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-1,3-オキサゾール(212mg)を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、  
標題化合物(290mg)を得た。  
mp 160-161 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62 (2H, quintet, J=7.0Hz), 1.94 (2H, quintet, J=7.6Hz), 2.61 (2H, t, J=7.4Hz), 4.40 (2H, t, J=7.4Hz), 5.02 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 7.02 (1H, d, J=16.6Hz), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=16.6Hz), 7.64 (4H, s), 7.69 (1H, s), 7.71 (1H, s).

IR (KBr): 3120, 2936, 1615, 1584, 1512, 1464, 1414, 1327, 1248, 1159, 1125, 1069 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F:  
C, 64.10; H, 4.95; N, 11.96.  
Found: C, 64.18; H, 5.12; N, 11.98.

## 【0139】参考例B5

1-(3-{4-[(2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール  
4-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール(143mg)、65%油性水素化ナトリウム(28mg)および4-(クロロメチル)-2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-1,3-オキサゾール(2

78

12mg)を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、  
標題化合物(232mg)を得た。

mp 157-158 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.24 (2H, quintet, J=7.2Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3Hz), 4.39 (2H, t, J=7.2Hz), 5.03 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=8.4Hz), 7.02 (1H, d, J=16.4Hz), 7.11 (2H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=16.4Hz), 7.64 (4H, s), 7.69 (1H, s), 7.72 (1H, s).

IR (KBr): 3129, 3100, 2934, 1613, 1584, 1547, 1510, 1449, 1416, 1337, 1329, 1291, 1238, 1179, 1140, 1109, 1071, 1009 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F:  
C, 63.43; H, 4.66; N, 12.33.  
Found: C, 63.21; H, 4.73; N, 12.26.

## 【0140】参考例B6

1-(3-{3-[(2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール  
3-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール(123mg)、65%油性水素化ナトリウム(24mg)および4-(クロロメチル)-2-{(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-1,3-オキサゾール(183mg)を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、  
標題化合物(248mg)を得た。

mp 115-116 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.26 (2H, quintet, J=7.2Hz), 2.64 (2H, t, J=7.2Hz), 4.39 (2H, t, J=7.2Hz), 5.04 (2H, s), 6.77-6.91 (3H, m), 7.01 (1H, d, J=16.6Hz), 7.25 (1H, t, J=8.4Hz), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=16.6Hz), 7.64 (4H, s), 7.71 (2H, s).

IR (KBr): 3140, 3050, 2940, 2860, 1610, 1599, 1586, 1487, 1451, 1415, 1327, 1262, 1169, 1125, 1113, 1069, 1017 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F:  
C, 63.43; H, 4.66; N, 12.33.

Found: C, 63.36; H, 4.73; N, 12.26.

[0141] 参考例B7

1-[4-[4-({2-[ (E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ)フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール

4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール(152mg)、65%油性水素化ナトリウム(28mg)および4-(クロロメチル)-2-[ (E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール(188mg)を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物(254mg)を得た。

mp 115-117 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62 (2H, quintet, J=7.2Hz), 1.94 (2H, quintet, J=7.5Hz), 2.60 (2H, t, J=7.5Hz), 4.39 (2H, t, J=7.1Hz), 5.01 (2H, s), 6.81-6.98 (2H, m), 6.91 (2H, d, J=8.6Hz), 6.98 (1H, d, J=16.2Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.47-7.53 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=16.2Hz), 7.67 (1H, s), 7.70 (1H, s).

IR (KBr): 3133, 2932, 2863, 1644, 1615, 1590, 1532, 1514, 1493, 1468, 1431, 1345, 1298, 1279, 1246, 1215, 1179, 1140, 1086, 1049, 1032 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub>: C, 66.05; H, 5.08; N, 12.84.

Found: C, 66.03; H, 5.00; N, 13.03.

[0142] 参考例B8

1-{3-[3-({2-[ (E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル}メトキシ)フェニル]プロピル}-1H-1,2,3-トリアゾール

3-[3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル]フェノール(143mg)、65%油性水素化ナトリウム(28mg)および4-(クロロメチル)-2-[ (E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール(188mg)を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物(257mg)を得た。

mp 89-90 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.26 (2H, qui 50

ntet, J=7.3Hz), 2.64 (2H, t, J=7.4Hz), 4.39 (2H, t, J=7.1Hz), 5.03 (2H, s), 6.77-6.98 (5H, m), 6.98 (1H, d, J=16.8Hz), 7.24 (1H, t, J=7.6Hz), 7.47-7.60 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=16.8Hz), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, s).

IR (KBr): 3127, 3071, 2934, 2868, 1644, 1615, 1599, 1534, 1495, 1453, 1433, 1354, 1273, 1215, 1159, 1142, 1090, 1028 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub>: C, 65.39; H, 4.77; N, 13.26.

Found: C, 65.32; H, 4.56; N, 13.34.

[0143] 参考例B9

[1-[4-[4-[[2-[ (E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール

4-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブチル]フェノール(217mg)のDMF(4mL)溶液に氷冷下、65%油性水素化ナトリウム(41mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、4-(クロロメチル)-2-[ (E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール(281mg)を加え、室温で一晩攪拌した。氷冷下、水を加えて析出物をろ取り、水洗後、THF-酢酸エチルに溶解させた。水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルへキサンより再結晶し、標題化合物(348mg)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.7 (2H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.60 (2H, t, J=7.4Hz), 4.39 (2H, t, J=7.2Hz), 5.02 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94 (1H, d, J=17.4Hz), 6.85-7.35 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, d, J=17.4Hz), 7.45-7.7 (3H, m).

IR (KBr): 1620, 1586, 1514, 1464, 1244, 1024, 999, 968, 783 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.05; H, 5.08; N,

12.84.

Found : C, 65.83; H, 5.06; N, 12.93.

【0144】参考例B10

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール(260mg)と(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール(257mg)を参考例B1と同様の反応を行い、標題化合物(331mg)を無色結晶として得た。

mp 108-109 °C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.8 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.79 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.82 (2H, t, J = 6.8Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.6Hz), 5.01 (2H, s), 6.8-6.85 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 16.6Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.6Hz), 7.64 (1H, s).IR (KBr): 1510, 1240, 1055, 806cm<sup>-1</sup>. Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 73.50; H, 6.83; N, 9.18.

Found : C, 73.36; H, 6.66; N, 9.12.

【0145】参考例B11

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(3-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール(260mg)と(E)-4-クロロメチル-2-[2-(3-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール(257mg)を用いて参考例B1と同様の反応を行い、標題化合物(290mg)を無色結晶として得た。

mp 109-111 °C.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.8 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.7 50

8 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.8

2 (2H, t, J = 7.0Hz), 4.0

3 (2H, t, J = 5.6Hz), 5.0

1 (2H, s), 6.80 (1H, d, J

= 1.4Hz), 6.92 (1H, d, J

= 16.6Hz), 6.92 (2H, d, J

= 8.8Hz), 6.93 (1H, d, J

= 1.4Hz), 7.07 (2H, d, J

= 8.8Hz), 7.1-7.2 (1H,

m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.51

(1H, d, J = 16.6Hz), 7.

65 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1460, 1250, 1051, 976, 828, 789cm<sup>-1</sup>.Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 72.92; H, 6.8

6; N, 9.11.

Found : C, 72.71; H, 6.7

4; N, 8.97.

【0146】参考例B12

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(2-メチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール(153mg)と(E)-4-クロロメチル-2-[2-(2-メチルフェニル)エテニル]オキサゾール(151mg)

を用いて参考例B1と同様の反応を行い、標題化合物(167mg)を無色結晶として得た。mp 91-93 °C(酢酸エチル-ヘキサン).

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.8 (4

H, m), 2.46 (3H, s), 2.59

(2H, t, J = 7.0Hz), 2.79

(2H, t, J = 5.6Hz), 3.82

(2H, t, J = 7.0Hz), 4.03

(2H, t, J = 5.6Hz), 5.02

(2H, s), 6.8-6.9 (3H, m),

6.92 (2H, d, J = 8.6Hz),

7.07 (2H, d, J = 8.6Hz),

7.2-7.3 (3H, m), 7.55-7.6

5 (1H, m), 7.66 (1H, s),

7.79 (1H, d, J = 16.2Hz).

IR (KBr): 1508, 1464, 1231, 1061, 1009, 862, 752cm<sup>-1</sup>.Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·0.2H<sub>2</sub>O: C, 72.92; H, 6.8

6; N, 9.11.

Found : C, 72.98; H, 6.70; N, 9.23.

【0147】参考例B13

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-エチルフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (260 mg) のDMF (4 mL) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (44 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-エチルフェニル)エテニル]オキサゾール (272 mg) を加えた。室温で一晩攪拌後、氷冷下、水を加えた。析出物をろ取り、水洗した。酢酸エチルに溶かし、乾燥後(硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (297 mg) を無色結晶として得た。

mp 94-95 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.5-1.85 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.79 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.04 (2H, t, J = 5.4), 5.01 (2H, s), 6.8-7.0 (3H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 17.2 Hz), 7.65 (1H, s).

IR (KBr) : 1508, 1462, 1231, 1181, 1061, 1007, 864, 833 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 73.86; H, 7.05; N, 8.91.

Found: C, 73.73; H, 6.79; N, 8.76.

【0148】参考例B14

2-(1-{4-[4-[(2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1-エタノール

4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (391 mg)、65%油性水素化ナトリウム (60 mg) および 4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-(4-フル

オロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール (375 mg) を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物 (583 mg) を得た。

mp 130-132 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56-1.84 (4H, m), 2.10-2.90 (1H, br), 2.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.5 Hz), 5.01 (2H, s), 6.80-6.94 (5H, m), 7.04-7.13 (4H, m), 7.46-7.55 (3H, m), 7.65 (1H, s).

IR (KBr) : 3150, 3113, 3048, 2936, 2861, 1642, 1599, 1582, 1532, 1512, 1464, 1422, 1399, 1375, 1337, 1302, 1277, 1246, 1229, 1209, 1177, 1159, 1148, 1105, 1051, 1001 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F: C, 70.26; H, 6.11; N, 9.10.

Found: C, 70.15; H, 6.06; N, 9.35

【0149】参考例B15

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (130 mg) のDMF (4 mL) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (22 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(4-クロロフェニル)エテニル]オキサゾール (140 mg) を加えた。0 °Cで1時間、室温で一晩攪拌後、氷冷下、水を加えた。析出物をろ取り、水洗し、THF-酢酸エチル混液に溶かした。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルより再結晶し、標題化合物 (168 mg) を無色結晶として得た。

mp 127-128 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.01 (2H, s), 6.8-7.0 (5H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (2H, d, J

= 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.4-7.55 (1H, m), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1474, 1341, 1264, 1246, 1076, 966, 814 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 67.85; H, 5.90; N, 8.79.

Found: C, 67.85; H, 5.72; N, 9.09.

[0150] 参考例B16

2-[1-[4-[4-[2-[ (E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

2-(1H-イミダゾール-2-イル)-エタノール (449mg) のDMF (10mL) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (176mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、4-[4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-2-[ (E)-2-(4-ブロモフェニル)エテニル]-1,3-オキサゾール (2.15g) を加えた。室温で一晩攪拌後、氷冷下、水を加えた。酢酸エチル-THF 混液で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (2.09g) を淡黄色結晶として得た。

mp 149-150 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.01 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 1514, 1487, 1254, 1055, 972, 826, 814 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 62.07; H, 5.40; N, 8.04.

Found: C, 61.82; H, 5.26; N, 7.90.

[0151] 参考例B17

2-[1-[4-[4-[2-[ (E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

アルゴン雰囲気下、65%水素化ナトリウム (40.6mg) および4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (260mg) に0°CでDMF (4mL) を加えた。室温で30分間攪拌後、0°Cで[2-[ (E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メチルクロライド (316mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、水、イソプロピルエーテルで洗浄後、アセトン-ヘキサンより再結晶を行い、標題化合物 (393mg) を淡黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56-1.74 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.78 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.82 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.02 (2H, d, J = 1.2 Hz), 6.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90-6.95 (4H, m), 7.02 (2H, d, J = 16.2 Hz), 7.52-7.69 (6H, m).

IR (KBr): 1512, 1323, 1244, 1175, 1132, 1113, 1067, 1055 cm<sup>-1</sup>.

[0152] 参考例B18

2-[1-[3-[4-[2-[ (E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メトキシフェニル]プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール

65%水素化ナトリウム (40.6mg)、4-[3-[2-(ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル]フェノール (246mg) および[2-[ (E)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エテニル]オキサゾール-4-イル]メチルクロライド (316mg) を用いて、参考例B17と同様の反応を行い、標題化合物 (330mg) を無色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.01-2.08 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.74 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.83 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.03 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.03 (2H, s), 6.84 (1H, d, J = 1.2

Hz), 6.96-7.12 (6H, m), 7.52-7.70 (6H, m).  
IR (KBr): 1512, 1327, 1246, 1173, 1125, 1069, 1017, 826  $\text{cm}^{-1}$ .

## [0153] 参考例B19

2-[1-[4-[4-[2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール  
4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]ブチル]フェノール (260 mg) のDMF (4 mL) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (44 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]オキサゾール (281 mg) を加えた。室温で3日間攪拌後、氷冷下、水を加えた。析出物をろ取し、水洗した。酢酸エチル-THF 混液に溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (275 mg) を淡黄色結晶として得た。

mp 93-95  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55-1.85 (4H, m), 2.58 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 2.78 (2H, t,  $J$  = 5.4 Hz), 3.82 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 4.03 (2H, t,  $J$  = 5.4 Hz), 5.01 (2H, s), 6.8-7.0 (6H, m), 6.98 (1H, d,  $J$  = 16.3 Hz), 7.07 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J$  = 16.3 Hz), 7.67 (1H, s).

IR (KBr): 1611, 1508, 1277, 1231, 1140, 1103, 1063, 970, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.38; H, 5.70; N, 8.73.

Found: C, 67.24; H, 5.74; N, 8.55.

## [0154] 参考例B20

2-[1-[3-[4-[2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール  
4-[4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-1-イル]プロピル]フェノール (246 mg) のDMF (4 mL) 溶液に氷冷下、60%油性水

素化ナトリウム (44 mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、(E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチニル]オキサゾール (281 mg) を加えた。室温で一晩攪拌後、氷冷下で水を加えた。析出物をろ取し、水洗した。酢酸エチルに溶かし、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル-ジエチルエーテル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (272 mg) を無色結晶として得た。mp 94-96  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.95-2.15 (2H, m), 2.5-2.65 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.8-7.15 (9H, m), 7.45-7.7 (3H, m).

IR (KBr): 1609, 1512, 1277, 1231, 1140, 1061, 1020, 974, 860  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.06; H, 5.50; N, 8.89.

Found: C, 66.13; H, 5.38; N, 8.55.

## [0155] 参考例B21

2-[1-[3-[4-[2-[(E)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]プロピル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1-エタノール  
2-(2-ヒドロキシエチル)-1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]イミダゾール (260 mg)、60%油性水素化ナトリウム (41 mg) および (E)-4-クロロメチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチニル]オキサゾール (281 mg) を用いて、参考例B19と同様の反応を行い、標題化合物 (359 mg) を無色結晶として得た。

mp 106-107  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.5-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 2.78 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 3.82 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 4.03 (2H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 5.02 (2H, s), 6.8-7.0 (6H, m), 7.07 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.2-7.35 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J$  = 16.8 Hz), 7.68 (1H, s).

IR (KBr): 1618, 1516, 1472, 1456, 1246, 1065, 1001, 974, 789  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. Calcd for  $C_{17}H_{17}F_2N_3O_3$   
: C, 67.63; H, 5.68; N, 8.76.

Found: C, 67.78; H, 5.57; N, 9.01.

[0156] 参考例B22

3-(1-{4-[4-{(2-[(E)-2-(3-メチルフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ}フェニル]ブチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール (154mg)、65%油性水素化ナトリウム (21mg) および 4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-(3-メチルフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール (131mg) を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物 (156mg) を得た。

mp, 10.2-10.4 °C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52-1.82 (4 H, m), 2.39 (3H, s), 2.59 (2 H, t, J=7.0 Hz), 2.77 (1H, d, J=5.0 Hz), 2.78 (1H, d, J=6.8 Hz), 3.64 (1H, dd, J=4.8 Hz, 11.2 Hz), 3.76 (1H, dd, J=4.2 Hz, 11.2 Hz), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.12-4.24 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.93 (1H, d, J=16.2 Hz), 6.93 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13-7.39 (4H, m), 7.52 (1H, d, J=16.2 Hz), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3112, 3029, 2934, 2865, 1645, 1609, 1584, 1510, 1491, 1462, 1379, 1350, 1242, 1177, 1150, 1123, 1100, 1026 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for  $C_{22}H_{23}N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$ : C, 70.14; H, 6.90; N, 8.46.

Found: C, 70.39; H, 6.63; N, 8.51

[0157] 参考例B23

3-(1-{4-[4-{(2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ}フェニル]ブチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール

3-(1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール (291mg)、65%油性水素化ナトリウム (39mg) および 4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)エチニル]-1,3-オキサゾール (250mg) を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物 (347mg) を得た。

mp 114-116 °C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.52-1.83 (4 H, m), 2.59 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.76 (1H, d, J=5.2 Hz), 2.77 (1H, d, J=7.0 Hz), 3.64 (1H, d, J=4.8 Hz, 11.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J=4.2 Hz, 11.4 Hz), 3.82 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.12-4.24 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=16.8 Hz), 6.92 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.46-7.56 (3H, m), 7.66 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3152, 3104, 3044, 2940, 2865, 1644, 1599, 1584, 1532, 1512, 1495, 1462, 1422, 1400, 1339, 1300, 1246, 1177, 1159, 1098, 1047 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for  $C_{22}H_{23}N_3O_4F$ : C, 68.42; H, 6.15; N, 8.55.  
Found: C, 68.16; H, 5.98; N, 8.46

[0158] 参考例B24

3-[1-(4-{4-[(2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル]-1,3-オキサゾール-4-イル)メトキシ]フェニル]ブチル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール

3-(1-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール (204mg)、65%油性水素化ナトリウム (28mg) および 4-(クロロメチル)-2-[(E)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル]-1,3-オキサゾール (212mg) を用いて参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物 (285mg) を得た。

mp 142-143 °C.

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53-1.82 (4 H, m), 2.59 (2H, t, J=7.1 Hz),

91

2.76 (1H, d, J=5.0 Hz), 2.77 (1H, d, J=7.0 Hz), 3.64 (1H, d, J=4.8 Hz, 11.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J=4.2 Hz, 11.4 Hz), 3.83 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.12-4.24 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.81 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=16.4 Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.56 (1H, d, J=16.4 Hz), 7.64 (4H, s), 7.70 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3148, 3071, 2936, 2867, 1642, 1615, 1582, 1510, 1491, 1466, 1416, 1397, 1323, 1246, 1173, 1138, 1117, 1067, 1046, 1017  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$ : C, 64.32; H, 5.58; N, 7.76.

Found: C, 64.26; H, 5.70; N, 7.62

[0159] 参考例B25

3- [1- (3- {3- [ (2- { (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル} -1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル] プロピル) -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール

3- {1- [3- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール (194 mg)、65%油性水素化ナトリウム (28 mg) および4- (クロロメチル) -2- { (E) -2- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル} -1, 3-オキサゾール (212 mg) を用いて、参考例B2の反応と同様にして、標題化合物 (255 mg) を得た。

mp 102-104  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.08 (2H, quintet, J=7.0 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.72 (1H, d, J=4.8 Hz), 2.73 (1H, d, J=7.6 Hz), 3.63 (1H, dd, J=4.8 Hz, 11.4 Hz), 3.74 (1H, dd, J=4.2 Hz, 11.4 Hz), 3.83 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.13-4.24 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.77-6.91 (3H, m), 6.84 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.02 (1H, d, J=16.4 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=16.4 Hz)

92

z), 7.64 (4H, s), 7.71 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3108, 3056, 2932, 2867, 1613, 1599, 1586, 1534, 1489, 1451, 1416, 1325, 1260, 1167, 1125, 1069, 1030, 1017  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$ : C, 63.75; H, 5.35; N, 7.97.

Found: C, 63.60; H, 5.32; N, 7.88

[0160] 参考例B26

3- (1- {4- [4- (2- [(E) -2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エチニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル) メトキシ] フェニル] プロピル) -1H-イミダゾール-2-イル) -1, 2-プロパンジオール

3- {1- [4- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル} -1, 2-プロパンジオール (204 mg)、65%油性水素化ナトリウム (28 mg) および4- (クロロメチル) -2- [(E) -2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エチニル] -1, 3-オキサゾール (188 mg) を用いて、参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物 (223 mg) を得た。

mp 126-128  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52-1.81 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.77 (2H, d, J=5.4 Hz), 3.63 (1H, dd, J=4.8 Hz, 11.4 Hz), 3.75 (1H, dd, J=4.2 Hz, 11.4 Hz), 3.82 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.10-4.24 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.76-7.02 (7H, m), 7.07 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=16.6 Hz), 7.67 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3106, 3073, 3032, 2934, 2865, 1644, 1613, 1593, 1532, 1512, 1495, 1462, 1431, 1354, 1298, 1275, 1244, 1177, 1142, 1090, 1028  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$ : C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25.

Found: C, 65.89; H, 5.94; N, 8.37

[0161] 参考例B27

3- (1- {3- [3- (2- [(E) -2- (2,



4-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール

3- {1- [3- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール (203mg)、65%油性水素化ナトリウム (29mg) および4- (クロロメチル) -2- [(E)-2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール (197mg) を用いて、

参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物 (220mg) を得た。mp 92-94 °C.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.08 (2H, quintet, J=7.2Hz), 2.62 (2H, t, J=7.3Hz), 2.73 (1H, d, J=5.0Hz), 2.74 (1H, d, J=7.0Hz), 3.63 (1H, dd, J=4.8Hz, 11.2Hz), 3.74 (1H, dd, J=4.2Hz, 11.2Hz), 3.83 (2H, t, J=7.4Hz), 4.14-4.24 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.76-6.98 (5H, m), 6.84 (1H, d, J=1.4Hz), 6.93 (1H, d, J=1.4Hz), 6.98 (1H, d, J=16.4Hz), 7.25 (1H, t, J=7.9Hz), 7.48-7.61 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=16.4Hz), 7.69 (1H, s).

IR (KBr): 3500-3200, 3106, 3067, 3042, 2938, 2872, 1644, 1613, 1599, 1534, 1495, 1453, 1431, 1379, 1354, 1275, 1155, 1142, 1123, 1090, 1028 cm<sup>-1</sup>.

Anal calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>2</sub>: C, 65.44; H, 5.49; N, 8.48.

Found: C, 65.39; H, 5.32; N, 8.62.

[0162] 参考例B28

3- [1- [4- [4- [ [2- [(E)-2- (2, 6-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール

3- {1- [3- (3-ヒドロキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール (142mg)、60%油性水素化ナトリウム (40mg) および4- (クロロメチル) -2- [(E)-2- (2, 6-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール (495mg) を用いて、

参考例B2と同様の反応を行い、標題化合物 (395mg)

g) を無色結晶として得た。

mp 123-125 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.8 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.0), 2.7-2.8 (2H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.83 (2H, t, J=7.0Hz), 4.1-4.25 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.8-7.0 (4H, m), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.29 (1H, d, J=16.8Hz), 7.61 (1H, d, J=16.8Hz), 7.69 (1H, s).

IR (KBr): 1620, 1508, 1458, 1236, 1051, 1001, 789 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25.

Found: C, 65.71; H, 5.78; N, 8.09.

[0163] 参考例B29

(2R)-3- [1- [4- [4- [ [2- [(E)-2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール-4-イル] メトキシ] フェニル] プロピル] -1H-イミダゾール-2-イル] -1, 2-プロパンジオール

(2R)-3- (1H-イミダゾール-2-イル) -1, 2-プロパンジオール (127mg) のDMF (4mL) 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム (37mg) を加えた。室温で30分間攪拌後、氷冷下、4- [ [4- (4-ヨードプロピル) フェノキシ] メチル] -2- [(E)-2- (2, 4-ジフルオロフェニル) エテニル] -1, 3-オキサゾール (485mg) を加えた。室温で3時間攪拌後、氷冷下、水を加えた。THF-酢酸エチル混液で抽出し、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル: メタノール=10:1) により精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (262mg) を無色結晶として得た。

mp 104-106 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.8 (4H, m), 2.59 (2H, t, J=7.0Hz), 2.7-2.8 (2H, m), 3.55-3.75 (2H, m), 3.79 (2H, t, J=7.0Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.8-7.1 (5H, m), 6.92 (2H,

95

d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.67 (1H, s).  
IR (KBr): 1507, 1472, 1273, 1235, 1140, 1092, 966, 858 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25.

Found: C, 65.69; H, 5.82; N, 8.06.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +4.2° (c = 1.0, メタノール).

#### [0164] 参考例B30

(2S)-3-[[1-[4-[4-[[2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]ブチル]-1H-イミダゾール-2-イル]-1,2-プロパンジオール

(2S)-3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1,2-プロパンジオール、60%油性水素化ナトリウム(50mg)および4-[[4-(4-ヨードブチル)フェノキシ]メチル]-2-[(E)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-1,3-オキサゾール(415mg)を用いて、参考例B29と同様の反応を行い、標題化合物(219mg)を無色結晶として得た。

mp 106-108 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-1.8 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.7-2.8 (2H, m), 3.6-3.75 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.8-7.1 (5H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 7.59 (1H, d, J =

96

16.4 Hz), 7.67 (1H, s).  
IR (KBr): 1615, 1512, 1497, 1273, 1246, 1229, 1140, 1094, 1046, 966, 847 cm<sup>-1</sup>.

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.00; H, 5.74; N, 8.25. Found: C, 65.75; H, 5.60; N, 8.12.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.5° (c = 1.0, メタノール).

#### [0165] 参考例C1

ヒト乳癌細胞の受容体チロシンのリン酸化の抑制

ヒト乳癌細胞MCF-7の細胞懸濁液500μl(300,000細胞)を24穴プレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37°Cで培養した。翌日、4倍段階希釈した被検化合物溶液250μlを添加し、2時間後、最終濃度が0.8μg/mLとなるよう調整したハレグリン溶液250μlを加え、5分後、抽出液を加えて反応を停止させるとともにタンパク質を抽出した。このタンパク質をタンパク質電気泳動法により分画した後、電気泳動ゲル内のタンパク質をナイロンフィルターにトランスファーした。このフィルターとリン酸化チロシン特異抗体とを反応させ、反応産物を蛍光標識して感光フィルムを反応させた。感光フィルムの感光量を画像解析装置により定量した。ハレグリンを加えた群の細胞のHER2チロシンのリン酸化量を100%として、各濃度の被検化合物溶液を加えた群の細胞のHER2チロシンのリン酸化量の割合を求め、被検化合物がHER2チロシンのリン酸化量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出した。結果を表1に示す。これより、試験化合物は、ヒト乳癌細胞が増殖因子ハレグリンにより刺激を受けた時の、増殖因子刺激に伴う受容体チロシンキナーゼの活性化によって引き起こされる、受容体タンパク質のチロシン残基のリン酸化反応を強く阻害することが示された。

#### [0166]

#### [表1]

## 参考例番号 (化合物番号)

## 細胞内HER2リン酸化阻害

MCF-7 (IC<sub>50</sub>: μM)

B 2	1. 9
B 3	0. 18
B 4	0. 10
B 6	1. 2
B 11	1. 1
B 20	1. 5
B 22	1. 9
B 26	0. 92

## 【0167】参考例C2

in vitro での乳癌細胞BT-474増殖抑制作用

ヒト乳癌細胞BT-474の細胞懸濁液100μl (1,000細胞)を96穴マイクロプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中37℃で培養した。翌日、最終濃度が0.04μg/mLとなるよう調整したハレグリン溶液で2倍段階希釈した各被検化合物溶液100μlを添加し、培養を5日間行った。被検化合物を含む培養液を除き、細胞を洗浄した後、50%トリクロロ酢酸溶液で固定後、色素SRB0.4%(W/V)溶液(1%酢酸に溶解)を加え細胞タンパク質を固定するとともに染色した(スケハンら、ジャーナル オブ ナショナル キャンサー インスティテュート 82巻1\*

参考例番号 (化合物番号)

\*107-1112ページ、1990年)。色素溶液を除き、1%酢酸溶液にて洗浄した後、100μlの抽出液(10mM トリス緩衝液)を加えて色素を抽出し、吸収波長550nmの吸光度を測定し、タンパク質量として細胞量を測定した。被検化合物溶液を加えていない対照群のタンパク質量を100%としたときの各処理群の残存タンパク質量の割合を求め、残存細胞量を対照の50%に抑制するのに必要な化合物濃度(IC<sub>50</sub>)値を算出した。結果を表2に示す。これより、試験化合物は、ヒト乳癌細胞株BT-474の増殖を強く抑制することが示された。

【0168】

【表2】

## 細胞増殖阻害

BT-474 (IC<sub>50</sub>: μM)

B 2	<0. 05
B 3	<0. 05
B 4	<0. 05
B 6	<0. 05
B 11	<0. 05
B 19	0. 017
B 20	<0. 05
B 22	<0. 05
B 26	<0. 05

## 【0169】参考例C3

in vivo での乳癌増殖抑制作用

500万個のヒト乳癌細胞BT-474を、マトリゲル溶液に懸濁してBalb/C系雌ヌードマウス(6週

50 齢)胸部皮下に移植した(フリードマンら プロシーディング オブ ナショナル アカデミー オブ サイエンス USA 87巻6698-6702ページ、1990年)。移植時ならびに移植後7日目に、腫瘍の生着

率を高める目的で、ジプロピオン酸エストラジオール（5mg/mL溶液）50μLを、後足に筋肉内投与した。移植後14日目に腫瘍径を測定し腫瘍サイズを描いたマウスを一群当たり5匹実験に使用した。本発明の化合物（4、6、14、17、19、20、23、24、26）の5%アラビアゴム懸濁液（生理的食塩水溶液）を30mg/kgの濃度で一日二回で10日間経口投与を行った。投与終了日に腫瘍径を測定し、

式：腫瘍体積＝長径×短径×短径×（1/2）

により腫瘍体積を算出した。アラビアゴム溶液投与の対照群での投与終了日の腫瘍体積から投与開始日の腫瘍体積を減じた値と、薬物投与群での投与終了日の腫瘍体積から投与開始日の腫瘍体積を減じた値との比率を増殖率として求めた。結果を表3に示す。試験化合物は、ヌードマウスに移植されたヒト乳癌細胞の成長を抑制した。また、試験期間にわたりマウス体重を測定したが、試験化合物の投与による体重減少は認められなかった。

【0170】

【表3】

参考例番号（化合物番号）	増殖率（%）
B4	5
B6	28
B23	27
B24	28
B26	15

【0171】実施例1a

参考例B4の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム（NaDC）1000mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物をボールミルにて粉碎（室温、2時間）した。蒸留水80mlを添加した後、氷冷水下で超音波処理（30分、TITEC VP-60）を行い均一な薬物分散液を得た。得られた分散液をさらに高圧ホモジナイザー Micronlab40（AVP Gaulin GmbH）にて1500bar 8回処理を行い、参考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

実施例1b

参考例B6の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム（NaDC）1000mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物をボールミルにて粉碎（室温、2時間）し、蒸留水80mlを添加した後、氷冷水下で超音波処理（30分、TITEC VP-60）を行うと均一な薬物分散液が得られる。得られる分散液をさらに高圧ホモジナイザー Micronlab40（AVP Gaulin GmbH）にて1500bar 8回処理を行うと、参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

実施例1c

参考例B26の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム（NaDC）1000mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物をボールミルにて粉碎（室温、2時間）し、蒸留水80mlを添加した後、氷冷水下で超音波処理（30分、TITEC VP-60）を行うと均一な薬物分散液が得られる。得られる分散液をさらに高圧ホモジナイザー Micronlab40（AVP Gaulin GmbH）にて1500bar 8回処理を行うと、参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

【0172】実施例2a

参考例B4の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム1000mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物に蒸留水40mlを添加した後、氷冷水下で超音波処理（30分、TITEC VP-60）を行い均一な薬物分散液を得た。得られた分散液をさらに高圧ホモジナイザー Micronlab40（AVP Gaulin GmbH）にて1500bar 10回処理を行い、参考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

実施例2b

参考例B6の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム1000mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物に蒸留水40mlを添加した後、氷冷水下で超音波処理（30分、TITEC VP-60）を行うと均一な薬物分散液が得られる。得られる分散液をさらに高圧ホモジナイザー Micronlab40（AVP Gaulin GmbH）にて1500bar 10回処理を行うと、参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

実施例2c

参考例B26の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム1000mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物に蒸留水40mlを添加した後、氷冷水下で超音波処理（30分、TITEC VP-60）を行うと均一な薬物分散液が得られる。得られる分散液をさらに高圧ホモジナイザー Micronlab40（AVP Gaulin GmbH）にて1500bar 10回処理を行うと、参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

【0173】実施例3a

参考例B4の化合物37mg、デオキシコール酸ナトリウム37mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）37mgの混合物を蒸留水7ml中に分散し、超音波処理（30分、Branson1200）を行い均一に分散した。得られた分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加え、4日間室温にてグラインドコンテナ中で水平振とうを行い参考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

## 実施例3b

参考例B6の化合物37mg、デオキシコール酸ナトリウム37mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）37mgの混合物を蒸留水7ml中に分散し、超音波処理（30分、Branson1200）を行い均一に分散し、得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加え、4日間室温にてグラインドコンテナー中で水平振とうを行うと参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

## 実施例3c

参考例B26の化合物37mg、デオキシコール酸ナトリウム37mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）37mgの混合物を蒸留水7ml中に分散し、超音波処理（30分、Branson1200）を行い均一に分散し、得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加え、4日間室温にてグラインドコンテナー中で水平振とうを行うと参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

## 【0174】実施例4a

参考例B4の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム200mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物を蒸留水20ml中に分散した。得られた分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加えグラインドコンテナー中で4日間室温にて水平振とうを行い、参考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

## 実施例4b

参考例B6の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム200mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物を蒸留水20ml中に分散し、得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加えグラインドコンテナー中で4日間室温にて水平振とうを行うと、参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

## 実施例4c

参考例B26の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム200mg、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC-L）1000mgの混合物を蒸留水20ml中に分散し、得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加えグラインドコンテナー中で4日間室温にて水平振とうを行うと、参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

## 【0175】実施例5a

参考例B4の化合物50mg、デオキシコール酸ナトリウム10mg、ポリビニルピロリドン（90K）10mgの混合物を蒸留水10ml中に分散し、得られた分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加えグラインドコンテナー中で24時間室温にて水平振とうを行い、参考例B4の化合物の結晶

微粒子懸濁液を得た。

## 実施例5b

参考例B6の化合物50mg、デオキシコール酸ナトリウム10mg、ポリビニルピロリドン（90K）10mgの混合物を蒸留水10ml中に分散し、得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加えグラインドコンテナー中で24時間室温にて水平振とうを行うと、参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

## 10 実施例5c

参考例B26の化合物50mg、デオキシコール酸ナトリウム10mg、ポリビニルピロリドン（90K）10mgの混合物を蒸留水10ml中に分散し、得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）7mlを加えグラインドコンテナー中で24時間室温にて水平振とうを行うと、参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

## 【0176】実施例6a

参考例B4の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム200mg、ポリビニルピロリドン（90K）200mgの混合物に蒸留水20mlを加え、超音波処理（5分、TITEC VP-60）を行い均一な分散液を得た。得られた分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）20mlを加えグラインドコンテナー中で24時間室温にて水平振とうを行い、さらに高圧ホモジナイザー Micronlab 40（AVP Gaulin GmbH）にて処理を行い、参考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

## 実施例6b

30 参考例B6の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム200mg、ポリビニルピロリドン（90K）200mgの混合物に蒸留水20mlを加え、超音波処理（5分、TITEC VP-60）を行い均一な分散液を得る。得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）20mlを加えグラインドコンテナー中で24時間室温にて水平振とうを行うと、さらに高圧ホモジナイザー Micronlab 40（AVP Gaulin GmbH）にて処理を行うと、参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

## 実施例6c

40 参考例B26の化合物1000mg、デオキシコール酸ナトリウム200mg、ポリビニルピロリドン（90K）200mgの混合物に蒸留水20mlを加え、超音波処理（5分、TITEC VP-60）を行い均一な分散液を得る。得られる分散液に粉碎媒体としてステンレスボール（1/16 inch）20mlを加えグラインドコンテナー中で24時間室温にて水平振とうを行うと、さらに高圧ホモジナイザー Micronlab 40（AVP Gaulin GmbH）にて処理を行

うと、参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液が得られる。

#### 【0177】実施例7a

実施例2にて調製した結晶微粒子懸濁液をスプレードライヤーGS-31R（ヤマト科学）により乾燥し粉末を得た。得られた粉末をさらに真空乾燥により2次乾燥を行い、結晶微粒子の粉末を得た。

#### 実施例7b

実施例2bにて調製した結晶微粒子懸濁液をスプレードライヤーGS-31R（ヤマト科学）により乾燥し粉末を得る。得られる粉末をさらに真空乾燥により2次乾燥を行い、結晶微粒子の粉末を得る。

#### 実施例7c

実施例2cにて調製した結晶微粒子懸濁液をスプレードライヤーGS-31R（ヤマト科学）により乾燥し粉末を得、得られる粉末をさらに真空乾燥により2次乾燥を行い、結晶微粒子の粉末を得る。

#### 【0178】実施例8a

実施例4aにて調製した結晶微粒子懸濁液をスプレードライヤーGS-31R（ヤマト科学）により乾燥し粉末を得た。得られた粉末はさらに真空乾燥により2次乾燥を行い、結晶微粒子の粉末を得た。

#### 実施例8b

実施例4bにて調製した結晶微粒子懸濁液をスプレードライヤーGS-31R（ヤマト科学）により乾燥し粉末を得る。得られる粉末をさらに真空乾燥により2次乾燥を行うと、結晶微粒子の粉末を得られる。

#### 実施例8c

実施例4cにて調製した結晶微粒子懸濁液をスプレードライヤーGS-31R（ヤマト科学）により乾燥し粉末を得る。得られる粉末をさらに真空乾燥により2次乾燥を行うと、結晶微粒子の粉末を得られる。

#### 【0179】実施例9a

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SL）4g、参考例B4の化合物40gを160mLの蒸留水中に添加し、プロペラ攪拌機により混合した。得られた混合物に4%ショ糖ステアリン酸エステル溶液40mLをさらに添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製した。得られた調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：120分）を行ない参考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

#### 実施例9b

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SL）4g、参考例B6の化合物40gを160mLの蒸留水中に添加し、プロペラ攪拌機により混合する。得られる混合物に4%ショ糖ステアリン酸エステル溶液40mLをさらに添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製する。得られる調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転

速度：2000rpm、処理時間：120分）を行ない参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液を得る。

#### 実施例9c

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SL）4g、参考例B26の化合物40gを160mLの蒸留水中に添加し、プロペラ攪拌機により混合する。得られる混合物に4%ショ糖ステアリン酸エステル溶液40mLをさらに添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製する。得られる調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：120分）を行ない参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液を得る。

#### 【0180】実施例10a

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SL）4g、参考例B4の化合物40gを160mLの蒸留水中に添加し、プロペラ攪拌機により混合した。得られた混合物に4%ラウリル硫酸ナトリウム溶液40mLをさらに添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製した。得られた調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：90分）を行ない参考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

#### 実施例10b

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SL）4g、参考例B6の化合物40gを160mLの蒸留水中に添加し、プロペラ攪拌機により混合する。得られる混合物に4%ラウリル硫酸ナトリウム溶液40mLをさらに添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製する。得られる調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：90分）を行ない参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液を得る。

#### 実施例10c

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SL）4g、参考例B26の化合物40gを160mLの蒸留水中に添加し、プロペラ攪拌機により混合する。得られる混合物に4%ラウリル硫酸ナトリウム溶液40mLをさらに添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製する。得られる調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：90分）を行ない参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液を得る。

#### 【0181】実施例11a

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SSL）2.5%（w/v）水溶液164gに参考例B4の化合物40g、4%ラウリル硫酸ナトリウム溶液41.6gを添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製した。得られた調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：180分）を行ない参

考例B4の化合物の結晶微粒子懸濁液を得た。

#### 実施例11b

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SSL）  
2.5%（w/v）水溶液164gに参考例B6の化合物40g、4%ラウリル硫酸ナトリウム溶液41.6gを添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製する。得られる調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：180分）を行ない参考例B6の化合物の結晶微粒子懸濁液を得る。

#### 実施例11c

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：SSL）  
2.5%（w/v）水溶液164gに参考例B26の化合物40g、4%ラウリル硫酸ナトリウム溶液41.6gを添加しプロペラ攪拌機により均一な懸濁液を調製する。得られる調製液を圧密せん断型粉碎機Micros（MIC-0、奈良機械製作所）にて粉碎処理（回転速度：2000rpm、処理時間：180分）を行ない参考例B26の化合物の結晶微粒子懸濁液を得る。

#### 【0182】実験例1

##### （1）結晶微粒子サイズの測定

実施例1で得られた薬物結晶微粒子懸濁液中の微粒子サイズを測定した。粒子サイズの測定にはレーザー回折/散乱式粒度分布測定装置SALD-2000A（島津製作所）を用いた。分散媒としては蒸留水を用い、測定に必要な散乱強度が得られる濃度の試料を十分に分散後測定した。また実施例1で用いた参考例B4の化合物原末をジェットミルにて粉碎して得られた粒子のサイズも同様な方法で測定した。表4に測定結果を示す。

#### 【0183】

#### 【表4】

物質	平均粒子サイズ（ $\mu\text{m}$ ）
参考例4B	3.85
実施例1a	0.88

【0184】表4から、参考例4Bの化合物原末をジェットミルにて粉碎して得られた粉末の粒子サイズが4 $\mu\text{m}$ 弱であったのに対して、実施例1aで得られた微粒子懸濁液では<1 $\mu\text{m}$ 以下の超微細な薬物微粒子が得られた。

##### （2）薬物吸収実験

実施例1aにて得られた薬物結晶微粒子懸濁液をIGSラット（雄）に投与し、血漿中薬物濃度をHPLC法により測定した。また、同じ処方成分を含む混合物をラットに投与し、薬物の吸収性を比較した。図1に実験結果を示す。図1から、薬物を結晶薬物微粒子として投与すると著しい薬物吸収の改善が認められ、24時間までのAUCが混合物投与時に1.7 $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{ml}$ であったのに対し、結晶薬物微粒子として投与すると5.3 $\mu$

g/hr/mlと3倍以上に増加した。

#### 【0185】実験例2

##### （1）結晶微粒子サイズの測定

実施例4aで得られた薬物結晶微粒子懸濁液中の微粒子サイズを測定した。粒子サイズの測定にはレーザー回折/散乱式粒度分布測定装置SALD-2000A（島津製作所）を、分散媒としては蒸留水を用い、測定に必要な散乱強度が得られる濃度の試料を十分に分散後測定した。また実施例8aで得られた結晶微粒子粉末を蒸留水中に再分散し、同様の方法により薬物微粒子のサイズを測定した。表5に測定結果を示す。

#### 【0186】

#### 【表5】

実施例番号	平均粒子サイズ（ $\mu\text{m}$ ）
4a	0.92
8a	0.99

【0187】表5から、実施例4aにおいては懸濁液中で平均0.92 $\mu\text{m}$ の薬物結晶微粒子として存在している事が示された。この懸濁液からスプレードライ法により得た粉末を蒸留水中に再分散させた場合（実施例8a）においても、薬物微粒子の粒子サイズに大きな変化は認められず、平均0.99 $\mu\text{m}$ の薬物微粒子として再分散させることが可能であった。

##### （2）薬物微粒子の結晶状態の観察

実施例8aにて得られた薬物微粒子粉末中の薬物結晶状態を粉末X線回折装置RINT-u it i m a / P C（RIGAKU）を用い測定した。得られたX線回折パターンは薬物原末と同一であり、粉末中の薬物がアモルファス状態ではなく結晶状態であることが確認された。

##### （3）薬物吸収実験

実施例4aにて得られた薬物結晶微粒子懸濁液をIGSラット（雄）に投与し、血漿中薬物濃度をHPLC法により測定した。また、実施例8aにて得られた粉末状薬物組成物を蒸留水中に再分散し、ラットに投与後の薬物の吸収性を検討した。図2に結果を示す。図2から、実施例4aの薬物組成物投与時の24時間までのAUCは4.43 $\mu\text{g}/\text{hr}/\text{ml}$ であり、薬物原末投与時と比較して著しい薬物吸収の改善が認められた。また、実施例8aの薬物組成物投与時の血漿中濃度推移は実施例4aで得られた薬物組成物投与時の血漿中濃度推移とほぼ等しく、乾燥粉末化による吸収の低下は認められなかった。

#### 【0188】

【発明の効果】本発明の平均粒径約3 $\mu\text{m}$ 以下のHER2阻害物質またはその組成物は、HER2阻害物質の吸収性が著しく改善されている。

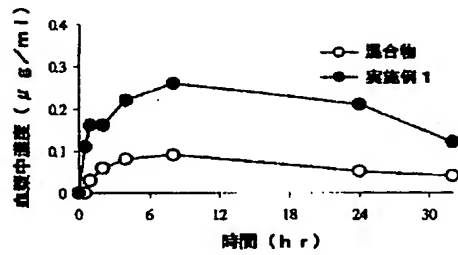
#### 【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1aで調製した薬物結晶微粒子の投与

後の薬物血漿中濃度推移を示す。横軸は薬物投与後の時間を、縦軸は薬物血漿中濃度を示す。

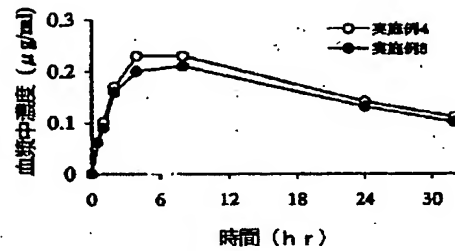
【図2】 実施例4 aおよび8 aで調製した薬物結晶微粒\*

【図1】



\* 子の投与後の薬物血漿中濃度推移を示す。横軸は薬物投与後の時間を、縦軸は薬物血漿中濃度を示す。

【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/28		A 6 1 K 47/28	
47/32		47/32	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
47/40		47/40	
A 6 1 P 9/00		A 6 1 P 9/00	
9/10	1 0 1	9/10	1 0 1
27/02		27/02	
31/18		31/18	
35/00		35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 1 2 N 9/99		C 1 2 N 9/99	

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB08 CC52 DD25 DD42  
EE01  
4C076 AA16 AA30 BB01 CC27 DD02Q  
DD07Q DD55Q DD70Q EE16Q  
EE30Q EE32Q EE39Q GG03  
GG04 GG05 GG06 GG09  
4C086 AA01 AA02 AA04 BC69 MA03  
MA05 MA23 MA43 MA52 NA14  
ZA33 ZA36 ZA45 ZB26 ZC20